

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FÁBIO QUIRILLO MILLÉO

**ENTERO-OMENTECTOMIA ADAPTATIVA COMO TRATAMENTO
AUXILIAR DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

CURITIBA

2007

FÁBIO QUIRILLO MILLÉO

**ENTERO-OMENTECTOMIA ADAPTATIVA COMO TRATAMENTO
AUXILIAR DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau acadêmico de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto Ferreira Artoni

Coordenador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

CURITIBA

2009

Milléo, Fábio Quirillo

Entero-omentectomia adaptativa como tratamento auxiliar do diabetes *mellitus* tipo 2 / Fábio Quirillo Milléo . – Curitiba, 2009.

108 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos.

Tese (Doutorado) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

1. Diabetes mellitus. 2. Hipertrigliceridemia. 3. GLP. 4. PYY.
5. Enterectomia. 6. Omentectomia. I. Título.

NLM: WK 810

À minha família, pelo ambiente de amor, carinho, compreensão, amizade, solidariedade enfim.... “paz e amor”, com que me proporcionam viver, com apoio e incentivo sempre presentes, em especial:

Aos meus pais, Dinorá e Sanito (*in memoriam*)

Sonia, minha sonhada esposa e companheira de todos os momentos; e às amadas “crianças” Gui, Lu e Didio – obrigado por entenderem nossa ausência.

Aos meus irmãos e família: Luiz, Maria, Sebastião e Antonieta.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que colaboraram, direta ou indiretamente, com a realização deste estudo, em especial:

- Aos pacientes que acreditaram que uma operação poderia melhorar sua qualidade de vida e a seus familiares que sempre junto estiveram a nos estimular nesta caminhada, que apenas iniciamos;

- Ao Professor Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos, pela orientação, pela atenção dispensada à minha pessoa e, principalmente, pelo seu indispensável apoio e sugestões para esta pesquisa;

- Ao Professor Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias Coordenador do Programa de Pós-graduação pelo incentivo;

- Ao Dr. Sérgio Santoro, pesquisador incansável, que nos mostrou uma nova visão de conceitos e práticas que resultaram neste trabalho;

- Ao Professor Dr. Marco Aurélio Santo, cirurgião e pessoa de visão incomum, cujo exemplo de vida e conduta nos leva a um sentimento de grande respeito e admiração;

- Ao Professor Dr. Carel Le Roux, com o apoio do Imperial College of London do Hammersmith Hospital de Londres, pela realização altruística da análise do GLP-1 e PYY;

- Aos Professores Dr. Roberto Ferreira Artoni e Marcelo Vicari, por nos proporcionarem uma nova visão da biologia molecular, pela atenção dispensada na revisão desta tese e pelas sugestões apresentadas.

- Ao Professor Dr. Wilson Story Venâncio, pelo indispensável apoio e sugestões na análise estatística;

- Aos Professores Dra. Timotheo, Professor Dr Francisco Fanuch Margarete; Professora Dra. Aparecida Maciel , Professora Dra. Luciana M. Borba, do Laboratório Escola da UEPG, pela indispensável ajuda na realização dos exames deste estudo;

- Aos colegas da equipe, Dr. Cleverson Urcichi, Dra. Daniella Alvarez Mattar, Dr. Nelius George Catossi e Dra. Tatiana Pascoalini Catossi, pelo apoio e ajuda indispensável;

- Às incansáveis Anabel Lopes (nutricionista), Cintia Azevedo Gonçalves (psicóloga), Doris Dugonsky e Luciane Machado (secretária) e Paula Mello (instrumentadora), pelo companherismo e disponibilidade;.

- Às endocrinologistas Dra. Cintia Cardoso Urcichi e Dra. Margareth Zych; ao intensivista Dr Carlos Alberto Gevert, aos cardiologistas Professor Dr. Mário Augusto Cray da Costa e Dr. Shigueru Kazama, pelo apoio e suporte clínico;

- Aos anestesistas Dr. Gilson Gdla, Dr. Juliano Justus Issa, Dr. Luiz Carlos Dornelles da Silva, Dr. Marcio Justus Issa e Dr. Tadeu Mazurek Junior, pela dedicação e apoio;

- Ao pessoal de enfermagem, centro cirúrgico e UTI, pelo carinho e presteza no tratamento dos pacientes durante seu internamento;

- À Sociedade Beneficente São Camilo – Hospital Vicentino, na pessoa da Sra. Estela Mari Galvão Cuchi, pelo apoio a este estudo;

- À Regina, pelo apoio indispensável e as palavras sempre positivas de incentivo;

Parece-me que...

Caminhamos para um futuro próximo, no qual os cirurgiões guiarão a lâmina do bisturi não só pela anatomia, mas também através da biologia molecular.

Fábio Quirillo Milléo

Esta pesquisa tem o apoio financeiro:

- Secretária de Estado de Ciência, tecnologia e Ensino Superior do Estado do
Paraná, através da Unidade Gestora do Fundo Paraná
- Instituto de Pesquisa Aplicada em Medicina (INSPAM)
- Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

RESUMO

ENTERO-OMENTECTOMIA ADAPTATIVA COMO TRATAMENTO AUXILIAR DO DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Introdução: A diabetes tipo 2 (DM2) é mundialmente a terceira causa de morte, com incidência de sete em cada cem pessoas. Compromete cerca de 150 milhões de pessoas no mundo e há previsão de que se duplique o número de casos até o ano de 2025. O DM2 associa-se a outras doenças metabólicas, que são de difícil controle clínico. A observação de que procedimentos bariátricos melhoram acentuadamente essas condições trouxe perspectiva de tratamento cirúrgico a pacientes com diabetes tipo 2 e sobrepeso ou obesidade grau I, na ausência de obesidade mórbida. **Objetivo:** Avaliar o efeito da entero-omentectomia adaptativa em pacientes diabéticos tipo 2 com sobrepeso ou obesidade grau I, analisando o controle glicêmico, a resistência insulínica, a trigliceridemia e a secreção dos entero-hormônios Peptídio Glucagon-símile (GLP-1) e Polipeptídio YY (PYY). **Pacientes e Método:** Este estudo foi realizado na Sociedade Beneficente São Camilo - Hospital Vicentino de Ponta Grossa. A amostra constou de nove pacientes, com Índice de Massa Corpórea entre 28 e 35 Kg/m², com diagnóstico de DM2 no mínimo há dois anos e de controle clínico inadequado. A entero-omentectomia foi realizada por via laparotômica, preservando 40 cm de jejuno e 260 cm do íleo. GLP-1 e PYY foram mensuradas no pré-operatório e no 3º mês de pós-operatório e o sangue foi coletado em jejum, 30', 60', 90', e 120', após dieta padrão. Para o estudo da trigliceridemia foram coletadas amostras de sangue pré e pós-operatórias em jejum, 60', 120', 180', 240', 300' e 360'. Foram estudadas as variações da glicemia e insulinemia de jejum e pós-prandial, hemoglobina A1c, entre outros parâmetros clínicos estudados. **Estatística:** para as variáveis GLP-1, PYY e a curva lipídica foi realizada a área sob a curva e para as variáveis glicemia e insulina de jejum e pós-prandial assim como os parâmetros HbA1c, HOMA IR e IMC foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA). **Resultados:** A entero-omentectomia adaptativa foi efetiva para elevar no pós-operatório o GLP-1 ($p=0,0009$), o PYY ($p=0,0146$) e reduzir a trigliceridemia em todos os instantes analisados ($p=0,0016$). Diferença estatisticamente significativa também foi observada para as variáveis: glicemia ($p=0,0027$) e insulina ($p=0,0021$) de jejum; glicemia ($p<0,0001$) e insulina ($p<0,0001$) pós-prandial; hemoglobina A1c ($p<0,0001$) e índice de HOMA IR ($p<0,0001$). Foi possível redução na medicação para controle da hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia e DM2. **Conclusão:** A entero-omentectomia adaptativa elevou a secreção de GLP-1 e PYY e melhorou o controle glicêmico dos pacientes. Cinco indivíduos apresentaram remissão do DM2 e três apresentaram melhora no seu controle. Todos em uso de insulina deixaram de utilizá-la. Impacto positivo foi observado sobre a hipertensão arterial sistêmica e hipertrigliceridemia.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Hipertrigliceridemia. GLP-1. PYY. Enterectomia. Omentectomia.

ABSTRACT

ADAPTIVE ENTERO-OMENTECTOMY AS AN AUXILIARY TREATMENT FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

Introduction: Diabetes type 2 (DM2) is the third cause of death worldwide, with an incidence of 7 in each 100 people. It compromises about 150 million people in the world and a duplication in the number of cases until the year of 2025 is expected. The DM2 is frequently associated to other metabolic diseases, with difficult clinical control. Observation that bariatric surgeries improve these conditions brought the perspective of the surgical treatment to DM2 to overweight and grade I obese patients, in the absence of morbid obesity. Objective: To evaluate the effect of the adaptive entero-omentectomy in type 2 diabetic overweight or grade I obese patients and to assess its impact on glycemic control, insulin resistance, triglyceridemia and the secretion of the entero-hormones Glucagon-like Peptide (GLP-1) and Polypeptide YY (PYY). Patients and Method: This study was carried out at the "Sociedade Beneficiente São Camilo - Hospital Vicentino de Ponta Grossa". The sample consisted of 9 patients, with Body Mass Index between 28 and 35 Kg/m², with DM2 diagnosis for at least 2 years and inadequate clinical control. The adaptive entero-omentectomy was carried through laparotomy, preserving 40 cm of jejunum and 260 cm of the ileum. GLP-1 and PYY measurements were done preoperatively and 3 months after the operation. Blood samples were collected during fasting and 30', 60', 90', and 120', after a standard diet. For the study of the triglyceridemia pre and postoperative samples of blood had been collected during fasting, 60', 120', 180', 240', 300' and 360'. The variations in fasting and post-prandial blood glucose and insulin levels, hemoglobin A1c, and also several clinical parameters were studied. Statistics: to analyze GLP-1, PYY and the post-prandial lipid curve, and the comparison between areas under curve was utilized. To analyze fasting and post prandial insulin and glucose blood levels, and also as HbA1c, HOMA-IR and BMI, the Analysis of Variance (ANOVA) was used. Results: The adaptive entero-omentectomy was effective to raise postoperative GLP-1 (p=0.0009), PYY (p=0.0146) and to reduce the triglyceridemia in all the analyzed moments (p=0.0016) as compared to preoperative values. Statistical significant difference also was observed for fasting blood glucose (p=0.0027) and insulin (p=0.0021); post-prandial blood glucose (p <0.0001) and insulin (p <0.0001); Hemoglobin A1c (p<0,0001) and HOMA IR (p<0,0001). A reduction in the medication for control of DM2, systemic arterial hypertension and hipertriglyceridemia was possible in all patients. Conclusion: The adaptive entero-omentectomy was associated with an increase in the secretion of GLP-1 and PYY and improvement in the glycemic control of the patients was observed. Five individuals presented a remission of DM2 and 3 an improvement in its control. It was possible to withdrawn insulin in all patitens that required it preoperatively. Positive impact was observed on the systemic arterial hypertension and hipertriglyceridemia.

Key-words: Diabetes mellitus. Hypertriglyceridemia. GLP-1. PYY. Entero-omentectomy. Omentectomy.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO SEXO.....	41
TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO A IDADE, TEMPO DE DIAGNÓSTICO DO M2 E IMC INICIAL.....	41
TABELA 3 - COMPARAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO.....	52
TABELA 4 - ANÁLISE DESCRITIVA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CONTROLE DO DIABETES NO PRÉ-OPERATÓRIO E NOS DOIS INSTANTES DO PÓS-OPERATÓRIO.....	53
TABELA 5 - ANÁLISE DESCRITIVA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CONTROLE DA HIPERTRIGLICERIDEMIA NO PRÉ-OPERATÓRIO E NOS DOIS INSTANTES DO PÓS-OPERATÓRIO.....	54
TABELA 6 - ANÁLISE DESCRITIVA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO PRÉ-OPERATÓRIO E NOS DOIS INSTANTES DO PÓS-OPERATÓRIO.....	55
TABELA 7 - EXTENSÃO TOTAL DO INTESTINO DELGADO PRESENTE, PESO DOS ESPÉCIMES RESSECADOS, JEJUNO E EPÍPLON.....	56
TABELA 8 - TEMPO OPERATÓRIO, PERÍODO DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E PERMANÊNCIA HOSPITALAR.....	56
TABELA 9 - AVALIAÇÃO DO GLP-1 EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO.....	57
TABELA 10 - AVALIAÇÃO DO PYY EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO.....	58
TABELA 11 - ANÁLISE DOS TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS (mg/dl) DE JEJUM E OS INSTANTES DE 60', 120', 180', 240', 300' E 360' ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO.....	60
TABELA 12 - ANÁLISE DA GLICEMIA E INSULINEMIA EM JEJUM, GLICEMIA E INSULINEMIA PÓS-PRANDIAL E DA HEMOGLOBINA GLICADA E DO ÍNDICE HOMA IR ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS E O 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO.....	61
TABELA 13 - AVALIAÇÃO DO FERRO SÉRICO, ALBUMINA, HEMOGLOBINA, VOLUME GLOBULAR E B12 NO 18º MÊS DE PÓS-OPERATÓRIO.....	62

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2	17
2.1.1 Avaliação do Diabetes Mellitus tipo 2	18
2.2 ENTERO-HORMÔNIOS E SUAS RELAÇÕES COM DIABETES TIPO 2	21
2.2.1 Glucagon like peptídeo 1 (GLP 1)	23
2.2.2 Polipeptídeo YY (PYY)	25
2.3 CONSEQÜÊNCIAS DO AUMENTO DO PESO NO DIABETES	27
2.3.1 Interações fisiopatológicas entre obesidade e diabetes tipo 2	27
2.4 DIABETES TIPO 2 E DISLIPIDEMIA	29
2.4.1 Diabetes tipo 2 e hipertrigliceridemia	30
2.5 CIRURGIAS METABÓLICAS	33
2.6 CIRURGIAS BARIÁTRICAS NA REDUÇÃO DE OBESIDADE E CONTROLE DO DIABETES	37
3 PACIENTES E MÉTODO	41
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	42
3.1.1 Diabetes tipo 2	43
3.1.2 Hipertrigliceridemia	43
3.1.3 Índice de massa corpórea	43
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	43
3.3 ROTINA PRÉ-OPERATÓRIA	44
3.4 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES	44
3.4.1 Exames laboratoriais	44
3.4.1.1 Glicemia de jejum e pós prandial	44
3.4.1.2 Insulina de jejum e pós prandial	44
3.4.1.3 Hemoglobina glicada	45
3.4.1.4 Triglicerídeos plasmáticos de jejum e após dieta padrão	45
3.4.1.5 Peptídeo Glucagon-símile 1 ("glucagon like peptide 1", GLP-1) e Polipeptídeo YY (PYY)	45
3.4.2 Índice de HOMA IR (homeostatic model assessment - insulin resistance)	46
3.5 ROTINA CIRÚRGICA	46
3.5.1 Aspectos gerais	46
3.5.1.1 Anestesia	46
3.5.2 Entero-omentectomia	47

3.6 PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO	48
3.7 PERÍODO DE HOSPITALIZAÇÃO PÓS-OPERATÓRIO.....	48
3.8 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL PÓS-OPERATÓRIO.....	48
3.8.1 Acompanhamento clínico.....	49
3.9 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS	49
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
4 RESULTADOS.....	52
4.1 ASPECTOS CLÍNICOS.....	52
4.1.1 Avaliação do índice de massa corpórea (IMC), no pré-operatório e nos 3º e 18º meses do pós-operatório.....	52
4.1.2 Variação na necessidade de medicamentos para controle do diabetes mellitus tipo 2	52
4.1.3 Variação na necessidade de medicamentos para controle da hipertrigliceridemia	53
4.1.4 Variação na necessidade de medicamentos para controle da hipertensão arterial sistêmica.....	54
4.2 RESULTADOS CIRÚRGICOS	55
4.2.1 Avaliação dos espécimes cirúrgicos.....	55
4.2.2 Tempo operatório e permanência hospitalar	56
4.2.3 Complicações operatórias.....	56
4.3 RESULTADOS LABORATORIAIS	57
4.3.1 Avaliação do GLP-1 no pré-operatório e no 3º mês do pós-operatório em jejum e após dieta padrão nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos.....	57
4.3.2 Avaliação PYY no pré-operatório e no 3º mês do pós-operatório em jejum e após dieta padrão nos instantes 30, 60, 90 e 120 minutos.....	58
4.3.3 Avaliação dos níveis de triglicérides em jejum e após dieta padrão entre o pré-operatório e o 3º mês pós operatório	59
4.4 GLICEMIA E INSULINEMIA EM JEJUM E PÓS-PRANDIAL; HEMOGLOBINA GLICADA E ÍNDICE DO HOMA IR NO PRÉ-OPERATÓRIO, NO 3º E 18º MESES DE PÓS-OPERATÓRIO	61
4.5 ASPECTOS NUTRICIONAIS	62
5 DISCUSSÃO.....	64
5.1 ENTERO-OMENTECTOMIA ADAPTATIVA.....	65
5.2 AVALIAÇÃO DO GLP-1 E PYY NO PRÉ-OPERATÓRIO E NO 3º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES 30, 60, 90 E 120 MINUTOS	67
5.3 EFEITO DA ENTERO-OMENTECTOMIA NA TRIGLICERIDEMIA	69
5.4 COMPARAÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM, GLICEMIA PÓS-PRANDIAL, HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c) E HOMA IR ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS E O 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO	71

5.5 AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC) NO PRÉ-OPERATÓRIO, 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO	73
5.6 NECESSIDADE DE MEDICAMENTOS PARA CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	75
5.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
6 CONCLUSÃO.....	78
REFERÊNCIAS.....	80
APÊNDICES	95
ANEXOS.....	105

1 INTRODUÇÃO

Segundo a ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (2000), o diabetes *mellitus* é a terceira causa de morte no mundo, superada apenas pelas doenças cardio-circulatórias e pelo câncer. Calcula-se que, de cada cem pessoas, sete sofrem da doença. No mundo, isso equivale a cerca de 150 milhões de pessoas, e a OMS acredita que até 2025 o número de vítimas pode dobrar.

A prevalência mundial da obesidade, o excesso de peso, a dislipidemia e as alterações metabólicas que os acompanham vêm se tornando alarmantes. Paralelamente, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e a hipertrigliceridemia representam um agravo expressivo que leva a um estado de doença de grande repercussão, ligada a vários fatores, com grande impacto na morbidade e mortalidade da população mundial.

A observação de que cirurgias designadas para o tratamento da obesidade melhoram o DM2, despertou a possibilidade de que a significativa perda de peso fosse responsável por essa melhora (PORIES, 2004). Essas cirurgias têm sido citadas como alternativa de tratamento do DM2 em obesos. Entretanto, o retorno da glicemia ao normal e os níveis normais de triglicerídeos são observados logo nos primeiros dias após a cirurgia, sugerindo que a perda de peso não explica inteiramente por que a cirurgia melhora o diabetes. Efeitos relacionados aos entero-hormônios, Peptídio Glucagon-símile 1 (“glucagon *like* peptide 1”, GLP-1), peptídeo YY (PYY), e suas ações sobre o Sistema Nervoso Central e o aparelho digestório aparecem como sendo responsáveis pela melhora do controle do metabolismo da glicose em outros estudos.

Os nutrientes que constituem a dieta moderna, em face ao seu refinamento e pré-digestão, são rapidamente absorvidos pelo trato digestivo alto gerando baixa sinalização no intestino delgado distal, não estimulando os fatores neuroendócrinos, sendo um dos fatores que pode desencadear a DM2 (SCHWARTZ; WOODS, 2000; SCHWARTZ; MORTON, 2002; FARILLA *et al.*, 2003).

Pacientes diabéticos tipo 2, obesos e não obesos, têm resposta neuroendócrina atenuada à ingestão alimentar com alterações nos perfis de secreção dos entero-hormônios (CUMMINGS; OVERDUIM, 2007). Conseqüentemente, a elevação nos níveis séricos dos hormônios intestinais poderia

ser uma opção de tratamento atrativa para o DM2, em pacientes com DM2 independentemente do peso.

A adaptação digestiva (SANTORO *et al.*, 2003; SANTORO *et al.*, 2006) é uma nova proposta cirúrgica para tratamento da obesidade e doenças associadas que tem sido utilizada nos últimos cinco anos com sucesso. Demonstrou-se que essa técnica é capaz de, além de reduzir peso, produzir melhor secreção de entero-hormônios (GLP1 e PYY) (SANTORO *et al.*, 2006a), reduzir significativamente a trigliceridemia, em especial no período pós-prandial (MILLÉO, 2005), induzindo remissão da DM2 em 92% e melhora em 8% dos pacientes. Observou-se, também, que, quando a gastrectomia vertical é conservadora, com remanescentes gástricos grandes, existe diminuição importante na perda de peso (SANTORO *et al.*, 2006b), mas sem prejuízo significativo na melhora do perfil metabólico.

Tendo isso em vista, imaginou-se que a supressão da gastrectomia vertical dos procedimentos da adaptação digestiva geraria técnica mais simples, portanto também mais segura, mas com grande efetividade no tratamento da síndrome metabólica, em especial da DM2 (SANTORO *et al.*, 2004).

A perspectiva recém criada de tratar cirurgicamente essa doença, livrando os doentes de medicações de uso contínuo, caras, complexas, que exigem rigorosos controles e interferem diretamente na qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo, levando a sociedade a arcar com vultuosíssimos custos, diretos e indiretos, do diabetes, tem incentivado pesquisadores de todo o mundo. Há propostas e modelos distintos que precisam ser pesquisados e avaliados sob uma ampla gama de aspectos. Encontrar o modelo mais eficaz, o mais seguro, o mais simples, o menos oneroso é tarefa de importância colossal, pois a DM2 tem essa dimensão. Centra-se esta pesquisa no estudo da entero-omentectomia adaptativa como uma das opções propostas com estes objetivos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Avaliar o impacto da entero-omentectomia adaptativa no terceiro mês de pós-operatório em relação ao pré-operatório, no que diz respeito:

1. à concentração plasmática de GLP-1 em jejum e após ingestão da dieta padronizada em 30, 60, 90 e 120 minutos;

2. à concentração plasmática de PYY em jejum e após ingestão da dieta padronizada em 30, 60, 90 e 120 minutos;
3. à concentração de triglicerídeos plasmáticos em jejum e após ingestão da dieta padronizada nos instantes de 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos.

1.1.2 Avaliar o impacto da jejuno-omentectomia adaptativa, no terceiro e décimo oitavo mês de pós-operatório em relação ao pré-operatório, no que diz respeito:

1. à glicemia de jejum e pós-prandial;
2. à hemoglobina glicada;
3. à resistência insulínica, através do cálculo do índice HOMA IR;
4. à variação do IMC;
5. à necessidade de medicamentos para controle do DM2, hipertensão arterial sistêmica e hipertrigliceridemia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem se tornado o maior problema de saúde pública mundial, com exponencial aumento no número de casos nas últimas décadas. Está claro que há uma epidemia global de obesidade (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2000) e as implicações dessa epidemia, que levam a um quadro de diabetes, estão agora sendo visualizadas (MOKDAD *et al.*, 2003). Há um grande número de co-morbidades associadas à obesidade, no entanto, é o DM2 que está mais intimamente interligado ao aumento da adiposidade (WILLETT; DIETZ; COLDITZ, 1999) e, mesmo quando a variação de peso é normal, o diabetes tende a surgir com o aumento da adiposidade do indivíduo (CHAN *et al.*, 1994; COLDITZ *et al.*, 1995). Nos pacientes com DM2, o sobrepeso ou obesidade com predominância de gordura abdominal está presente de 80 a 90% (ASTRUP; FINER, 2000).

O DM2 apresenta etiologia múltipla, decorrente da deficiência de insulina e/ou a incapacidade da insulina de exercer adequadamente suas funções. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial (DE FRONZO, 2004).

No período pós-prandial e em condições basais, aproximadamente 50% da glicose é utilizada no metabolismo cerebral, que é insulino independente. No mesmo período, 25% da captação da glicose ocorre na área hepática e gastrointestinal. Os restantes 25% do metabolismo da glicose pós-prandial são dependentes da insulina e ocorrem essencialmente no músculo e tecido adiposo. A maior parte da produção endógena de glicose tem origem no fígado e rim. Metade da glicose com base hepática tem origem na glicogenólise e a restante na gliconeogênese (GRILL, 1990).

A utilização da glicose basal é de 2.0 mg/kg/min e é regulada pela taxa de produção endógena de glicose. Após a ingestão de glicose há um aumento na concentração plasmática de glicose, o que estimula a liberação de insulina pelas células β pancreáticas. A hiperglicemia e hiperinsulinemia estimulam: a) a captação de glicose pelo tecido adiposo, músculo, fígado e intestino; b) a supressão da produção endógena de glicose (CHERRINGTON, 1999; MANDARINO *et al.*, 2001).

A via de administração da glicose é importante no controle glicêmico. A administração gastrointestinal de glicose, quando comparada com a administração

endovenosa, tem uma capacidade superior de estimular a secreção de insulina, apesar de aumentos equivalentes da glicemia. A maior capacidade da via gastrointestinal em estimular a secreção de insulina está associada à sua secreção do GLP-1 e GIP (HOLST; GROMADA; NAUCK, 1997; DRUCKER, 1998).

A manifestação do DM2 está sujeita a múltiplos distúrbios na homeostase da glicose, incluindo: (1) secreção insuficiente de insulina; (2) resistência à insulina no músculo, fígado e adipócitos; e (3) anormalidades na absorção da glicose (CERASI, 1995; POLONSKY; STURIS; BELL, 1996; DE FRONZO, 1997; 2004).

A história natural do DM2, que se inicia com a tolerância normal à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia compensatória com progressão até a tolerância defeituosa à glicose e que termina em diabetes mellitus, tem sido observada em uma grande variedade de populações humanas (HANSEN; BODKIN, 1986; DE FRONZO, 1997; 2004; POLONSKY; STURIS; BELL, 1996; BERGMAN; FINEGOOD; KAHN, 2002). Essas populações estudadas têm revelado uma forte associação entre obesidade e DM2, levando a uma nova síndrome de “diabesidade” (DE FRONZO, 2004). Dentro da população normalmente tolerante à glicose, aproximadamente 20 a 25% dos indivíduos são severamente resistentes aos efeitos estimulatórios da insulina frente à ingestão de glicose. A secreção da insulina nos insulino-resistentes e indivíduos não diabéticos, no entanto, aumenta em proporção à gravidade da resistência à insulina, enquanto a tolerância à glicose permanece normal. Com o tempo, as altas taxas de secreção de insulina não podem ser mantidas, e as células β iniciam um declínio de insulina, seguido de hiperglicemia em jejum e intolerância à glicose (DE FRONZO, 2004).

2.1.1 Avaliação do Diabetes Mellitus tipo 2

Matthews *et al.* (1985) desenvolveram um modelo matemático que permite avaliar a função das células β e a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulina de jejum, ou peptídeo C. Esse método foi chamado de HOMA (*Homeostatic model assessment*) e dele se extraem dois índices (HOMA-IR (*Homeostatic model assessment - insulin resistance*) e HOMA-beta), que visam traduzir a sensibilidade à insulina e capacidade secretória das células β . Eles se basearam em dados da literatura para construírem curvas relacionando glicemia do estado de homeostasia (em inglês: *steady-state plasma glucose*, ou SSPG) com a

resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função das células β . Em resumo, o modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina. Inversamente, se conhecidas simultaneamente, a glicemia e a insulinemia, o modelo pode fornecer os índices HOMA-IR e HOMA-beta por uma equação.

O método, no entanto, pressupõe premissas questionadas por outros autores. A primeira relacionada à estimativa de um índice com parâmetros exclusivos do paciente em jejum, quando estão captando glicose principalmente os tecidos independentes da ação da insulina. A obtenção desse índice confirma a tendência universal na busca de um método simples e passível de ser utilizado em estudos populacionais e possivelmente na prática clínica. A segunda questão refere-se à proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de resistência à insulina. Por fim, o HOMA propõe-se a estimar a sensibilidade à insulina para o corpo-total, assumindo que a resistência à insulina seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos. Por outro lado, as críticas relacionadas à especificidade dos ensaios de insulina podem ser refutadas pela simples utilização de ensaios específicos para insulina, ou que não sofram influência dos níveis de pró-insulina. Apesar dessas críticas, especialmente provindas de grupos para os quais o *clamp* está disponível, o HOMA tem tido aceitação com a publicação de novos e extensos estudos realizados em indivíduos com graus variados de obesidade e tolerância à glicose (BONORA *et al.*, 2000).

O HOMA é uma valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da resistência à insulina em humanos. O HOMA é um método adequado para estudos em larga escala, nos quais apenas dados do jejum estão disponíveis. Por fim, a partir de uma padronização dos métodos de dosagem da insulinemia, será possível estabelecer definitivamente o HOMA como uma importante avaliação de um paciente com aplicações clínicas diversas, como medidas preventivas e terapêuticas quanto aos diversos estágios da síndrome metabólica até o diabetes francamente instalado. Em nosso meio, no estudo nomeado BRAMS (*Brazilian Metabolic Syndrome study*), encontramos o valor de corte para o diagnóstico da resistência à insulina quando o HOMA-IR for maior que 2,71 (GELONEZE *et al.*, 2006).

O grau de controle glicêmico no paciente diabético tem sido comumente avaliado através de medidas da glicemia de jejum, glicemia após sobrecarga oral de glicose e/ou glicemia pós-prandial e através da determinação da hemoglobina glicada

(A1c). Tuomilhetto (2002) relata que a glicemia de jejum é a mais utilizada na avaliação do controle glicêmico, porque reflete os valores mais baixos de glicemia do dia, sofre a menor variabilidade, mas é considerada método pouco sensível para a avaliação do perfil da glicose plasmática durante o dia.

Recentemente, atenção considerável tem sido focada na importância da hiperglicemia pós-prandial como fator de risco para doenças cardiovasculares (COUTINHO *et al.*, 1999; CHIASSON *et al.*, 2003; GERICH, 2003) e como fator limitante para conseguir melhor controle de pessoas com DM2 (WOERLE *et al.*, 2004). No entanto, os mecanismos responsáveis pela hiperglicemia pós-prandial são pobremente conhecidos. Embora tenha sido encontrada liberação excessiva de glicose pós-prandial na circulação em pacientes com tolerância à glicose defeituosa e diabéticos tipo 2 (MITRAKOU *et al.*, 1990; HANS *et al.*, 2006), ainda não é conhecida a relação entre o seqüestramento visceral defeituoso dos carboidratos ingeridos e da supressão defeituosa da liberação da glicose endógena (SINGHAL *et al.*, 2002).

Além disso, embora haja evidência para o aumento do ciclo do glicogênio hepático pós-prandial e gliconeogênese no diabetes tipo 2, as contribuições individuais desses procedimentos não têm sido examinadas (MEYER *et al.*, 2004). Mesmo que toda a passagem da glicose para o tecido seja normal em termos quantitativos em diabéticos tipo 2 (MEYER *et al.*, 2004), a liberação da glicose é anormal devido ao fato de os níveis pós-prandiais de glicose no plasma serem maiores em indivíduos com DM2. Além disso, o acúmulo de glicogênio reduzido no fígado e músculo no estado pós-prandial em oposição à passagem normal de glicose para o tecido (CAREY *et al.*, 2003) sugere que a glicose pode estar sendo excessivamente capturada por tecidos que não são os principais sítios de disponibilizadores de glicose pós-prandial (MEYER *et al.*, 2002) e que as vias específicas de fluxo de glicose podem estar alteradas (HANS *et al.*, 2006).

A hemoglobina glicada é um índice amplamente empregado que dá uma idéia da glicemia nos dois a três meses prévios à sua determinação. Trata-se de um índice de grande utilidade clínica e em pesquisas. Estes três parâmetros – glicemia em jejum, glicemia pós-estímulo e A1c – correlacionam-se entre si, embora sejam independentes, cada qual com seu valor próprio (TUOMILEHTO, 2002). Na prática clínica devem ser utilizados isoladamente e trazem informações complementares. Não cabe indicar qual dos exames seria o melhor, uma vez que os três são adequados, medindo no paciente, condições fisiopatológicas diferentes, que devem

ser consideradas em conjunto. A A1c, o indicador mais aceito, reflete o controle glicêmico em longo prazo, sobre o qual estão baseados grandes estudos epidemiológicos como o DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1993) e o UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998).

Em um indivíduo não-diabético, cerca de 4% a 6% do total de HbA1c apresenta-se glicada, enquanto que no diabético com descontrole acentuado, essa porcentagem pode atingir níveis duas a três vezes acima do normal (SACKS, 1999). Níveis de HbA1c acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso, o conceito atual de tratamento do diabetes por objetivos define 7% como o limite superior acima do qual está indicada a revisão do esquema terapêutico em vigor (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1999; MALERBI; FRANCO, 1992; POSICIONAMENTO OFICIAL, 2004).

O nível de hemoglobina glicada é resultado de todas as hemácias circulantes no organismo, desde a mais velha (120 dias) até a mais jovem. Porém, a glicose dos últimos 30 dias antes da dosagem da hemoglobina glicada contribui com praticamente 50% da HbA1c, enquanto os níveis glicêmicos dos últimos dois a quatro meses contribuem com aproximadamente 25%. Conclui-se, dessa forma, que a hemoglobina glicada reflete, na realidade, a média ponderada dos níveis glicêmicos de 60 a 90 dias antes do exame (SACKS, 1999; BRY; CHEN; SACKS, 2001).

A A1c aparece como o único parâmetro capaz de prever as complicações neurológicas e vasculares do diabetes. A glicemia média, ou seja, aquela obtida de um perfil de sete pontos apresenta excelente correlação com a A1c, que varia de 0,81 a 0,95 (ROHLFING *et al.*, 2002). A partir desses dados, pode-se extrair uma importante informação para a prática clínica: a cada ponto percentual da A1c acima do seu valor normal corresponde um aumento da glicemia média de 35 mg/dl. Desse modo, é possível, através da A1c, estimar a glicemia média de dado paciente. Apesar de elevada a correlação com os valores da glicemia média de 24 horas, quando são considerados os valores glicêmicos de diferentes momentos do dia, os coeficientes são bastante variáveis (GROSS; FERREIRA; OLIVEIRA, 2003).

2.2 ENTERO-HORMÔNIOS E SUAS RELAÇÕES COM DIABETES TIPO 2

Recentemente, tem se mostrado que peptídeos liberados no trato gastrointestinal ajudam a regular a ingestão de alimentos, agindo sobre as vias

orexigênicas e anorexigênicas por meio de ações junto ao núcleo arqueado do hipotálamo (SCHWARTZ; WOODS, 2000; SCHWARTZ; MORTON, 2002). A grelina, um hormônio produzido principalmente no estômago no estado pré-prandial, aumenta a expressão orexigênica do neuropeptídeo Y (NPY) do hipotálamo e estimula a ingestão de nutrientes em roedores e humanos (TSCHOP; SMILEY; HEIMAN, 2000; WREN *et al.*, 2001). Em contraste, o peptídeo YY (PYY) é liberado pós-prandialmente do trato distal gastrointestinal e atua no núcleo arqueado do hipotálamo para inibir a liberação de NPY (BATTERHAM *et al.*, 2002). Infusões intravenosas de PYY em humanos e injeções intraperitoniais em roedores induzem à saciedade e reduzem a ingestão de alimentos (BATTERHAM *et al.*, 2002; BATTERHAM *et al.*, 2003). Glucagon like peptídeo 1 (GLP-1) atua principalmente como uma incretina, promovendo a liberação pós-prandial de insulina (KREYMANN *et al.*, 1987) e melhorando a função das células pancreáticas (FARILLA *et al.*, 2003). Foi também relatada a função de inibir a ingestão de alimentos em humanos (GUTZWILLER *et al.*, 1999). Junto com o GLP-1, o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) contribui para a resposta pós-prandial à insulina (KREYMANN *et al.*, 1987; NAUCK *et al.*, 1993).

Já vem sendo descrita alguma interação entre a maior parte dos peptídeos intestinais e quadros clínicos de obesidade e DM2. Indivíduos diabéticos tipo 2 obesos e não obesos têm resposta neuroendócrina atenuada para alguns entero-hormônios intestinais (RANGANATH *et al.*, 1996; LUGARI *et al.*, 2002). Os níveis em jejum do PYY são menores em obesos quando comparados com humanos magros, com correlação negativa entre os níveis de PYY e o IMC, implicando em deficiência de PYY na patogênese da obesidade (KIM *et al.*, 2005). A secreção de PYY após uma refeição também foi menor em obesos do que em indivíduos magros (BATTERHAM *et al.*, 2003).

O alerta do conteúdo da ingestão alimentar pelo intestino é fundamental para gerar resposta metabólica apropriada para a saciedade e respostas adequadas à insulina. O volume é registrado pelo trato gastro-intestinal superior, enquanto o valor nutricional é detectado mais distalmente (CUMMINGS; OVERDUIM, 2007). Nutrientes ingeridos oralmente resultam em secreção de insulina mais eficiente do que aquelas causadas pela injeção intravenosa. Esse efeito incretínico reflete a percepção do trato gastro-intestinal ao alimento e é causado pela secreção de entero-hormônios, especialmente o GLP-1 (LAM; KIEFFER, 2002; MEIER;

GALLWITZ; NAUCK, 2003). Outros entero-hormônios, tais como o PYY (BALLANTYNE, 2006; BATTERHAM; BLOOM; 2003) e OXM (COHEN *et al.*, 2006), juntos com o GLP-1 (LAM; KIEFFER, 2002; DOYLE; EGAN, 2001; NAUCK *et al.*, 1997; KASTIN; AKERSTROM; PAN, 2002) induzem à lentificação no trânsito gastrointestinal, levando à saciedade. Esse importante aviso gerado pelo intestino sinaliza ao pâncreas e hipotálamo que houve ingestão alimentar.

Indivíduos obesos e diabéticos tipo 2 têm secreção atenuada de GLP-1. GLP-1 exógeno normaliza os níveis de glicose em pacientes diabéticos. Dessa forma, é possível que a normalização da secreção endógena de GLP-1 possa proporcionar melhor controle glicêmico (NASLUND *et al.*, 1997; MEIER *et al.*, 2003). A secreção deficiente dos hormônios intestinais pode ser uma resposta gerada pela absorção proximal causada pela dieta moderna, que é altamente absorvível e leva a pouca estimulação por nutrientes ao intestino distal. Nesse sentido, a restauração da resposta normal desses hormônios intestinais pode se constituir em uma opção para o tratamento do DM2 (SANTORO *et al.*, 2006a).

2.2.1 Glucagon like peptídeo 1 (GLP 1)

A ingestão de alimentos ativa sinalizadores que reduzem o trânsito, o que é conhecido por freio ileal, inibem também a motilidade gastrointestinal proximal e esvaziamento gástrico (PIRONI *et al.*, 1993). Esse processo é mediado por mecanismos neurais e por vários peptídeos que estão envolvidos com a saciedade. Um dos peptídeos associados a esse mecanismo é o GLP-1. Ele surge do processamento do proglucagon, que é produzido no intestino, pâncreas e cérebro (DRUCKER, 2006). Os outros produtos do proglucagon incluem o glucagon (um hormônio contra-regulatório), GLP-2 (um fator de crescimento intestinal), glicentina (um inibidor do ácido gástrico) e a oxintomodulina (OXM). Embora vários desses peptídeos estejam envolvidos na saciedade, as evidências mais fortes são para o GLP-1 e a oxintomodulina.

O GLP-1 é produzido primariamente pelas células L na região distal do intestino delgado e cólon, onde está co-localizado com a OXM e o PYY. Nutrientes ingeridos, especialmente gordura e carboidratos estimulam a secreção de GLP-1 indiretamente por um mecanismo neuro-humoral de ativação duodenal, bem como pelo contato direto no interior do intestino distal (BRUBAKER; ANINI, 2003). Ocorrem

duas formas bioativas de peptídeos equipotentes, GLP-1₁₇₋₃₆ e GLP-1₁₇₋₃₇, que são rapidamente inativados na circulação pela dipeptidil peptidase-4 (DPP4) (ORSKOV; WETTERGREN; HOLST, 1993). Além de acoplar o freio ileal, o GLP-1 aumenta a liberação de insulina glicose-dependente, inibe a secreção do glucagon e aumenta o crescimento das células β pancreáticas (DRUCKER, 2006). O GLP-1 diminui a ingestão de alimentos em várias espécies (TURTON *et al.*, 1996, DONAHEY *et al.*, 1998), incluindo humanos (VERDICH *et al.*, 2001). Injeções periféricas promovem saciedade entre pessoas com peso normal (GUTZWILLER *et al.*, 1999), obesas (NASLUND *et al.*, 1999) e diabéticas (TOFT-NIELSEN; MADSBAD; HOLST, 1999). Pacientes com diabetes tratados com GLP-1 ou com o exenatide, agonista do receptor GLP-1 (GLP-1R) perderam peso progressivamente em experimentos que duraram até dois anos (ZANDER *et al.*, 2002). Isso é especialmente notável porque a melhora no controle glicêmico, promovida com outros agentes, gera um ganho de peso.

O mecanismo básico de anorexia induzida por GLP-1 não é totalmente conhecido, mas envolve o nervo vago e possivelmente vias diretas centrais. Efeitos anoréxicos são mediados especificamente por GLP-1R. Esses efeitos estão ausentes em ratos deficientes de GLP-1R e seus efeitos são revertidos com antagonistas seletivos de GLP-1R (BAGGIO *et al.*, 2004). GLP-1R é expresso no intestino, pâncreas, sistema nervoso, hipotálamo e nervos vagos aferentes (DRUCKER, 2006). Os nervos vagos são requeridos para anorexia induzida pelo GLP-1 periférico (ABBOTT *et al.*, 2005; TALSANIA *et al.*, 2005). Não é conhecido se o GLP-1 periférico pode também funcionar por receptores centrais. O peptídeo pode cruzar a barreira hemato-encefálica, mas parece improvável que quantidades fisiológicas relevantes de GLP-1 periférico endógeno não sejam degradados pelo DPP4 periférico e penetrem no cérebro. No entanto, o GLP-1 é produzido por neurônios cerebrais que se projetam para o cérebro posterior e áreas do hipotálamo relevantes para a homeostase de energia, possivelmente regulando o apetite (CUMMINGS; OVERDUIM, 2007).

Embora a administração de GLP-1 possa reduzir a ingestão de alimentos, a importância fisiológica do GLP-1 na alimentação foi questionada pela observação de que os ratos deficientes em GLP-1R têm ingestão normal e peso corpóreo normal (SCROCCHI *et al.*, 1996). Não obstante seu significado fisiológico na homeostase da energia, a super-estimulação do GLP1R oferece estratégia farmacológica atrativa no

controle da obesidade, porque reduz o peso corpóreo e ainda pode melhorar o diabetes.

2.2.2 Polipeptídeo YY (PYY)

O polipeptídeo pancreático-fold (PP-*fold*) é uma família protéica que inclui o PYY, NPY e PP. Todos são peptídeos de 36 aminoácidos e requerem do terminal carboxi-glicosilação para suas bioatividades. Eles interagem com uma família de receptores que acoplam a proteína G inibitória (Y1R, Y2R, Y4R, Y5R e Y6R). O NPY é um neuropeptídeo orexigênico do hipotálamo. O PYY é produzido principalmente pelas células intestinais distais L, a maioria co-expressando GLP-1 (KIM *et al.*, 2005). Ele é secretado pós-prandialmente proporcionalmente à carga calórica que atinge as células intestinais distais L, com uma potência de macronutrientes lipídicos mais efetivos que carboidratos, que por sua vez são mais efetivos que as proteínas (DEGEN *et al.*, 2005). Da mesma forma que o GLP-1, a secreção do PYY pós-prandial é bifásica; inicialmente é estimulada por projeções neurais atropina sensíveis do intestino proximal, seguida da estimulação direta do nutriente no intestino distal (LIN; TAYLOR, 2004). O PYY₁₋₃₆ é rapidamente degradado pela DPP4, como o GLP-1, entretanto, o produto clivado, PYY₃₋₃₆, é bioativo. Da mesma forma que o GLP-1, o PYY retarda o esvaziamento gástrico, contribuindo para o freio ileal (PIRONI *et al.*, 1993).

O papel do PYY₃₋₃₆ na saciedade foi descrito recentemente em uma série de estudos que atribuem a esse peptídeo uma promessa terapêutica anti-obesidade (BATTERHAM *et al.*, 2002). Foi descrito que a administração periférica do PYY₃₋₃₆, em doses fisiológicas geradas por mensurações sanguíneas pós-prandiais, reduz a ingestão de alimentos e peso corpóreo em ratos. Em humanos, as infusões de PYY₃₋₃₆ em concentrações pós-prandiais diminuem a fome e a ingestão de alimentos para 36%, sem causar náusea ou afetar o paladar. A redução da ingestão de alimentos não foi seguida por hiperfagia compensatória. Interessantemente, os níveis de PYY₃₋₃₆ foram descritos como sendo menores em indivíduos obesos do que em pessoas magras, sendo esses dados consistentes com seu possível papel na patogênese da obesidade (CUMMINGS; OVERDUIM, 2007). No entanto, a afirmação de que o PYY₃₋₃₆ causa anorexia surpreendeu alguns pesquisadores, porque a administração central

de PYY₁₋₃₆ ou PYY₃₋₃₆ aumenta potentemente a ingestão de alimento (HAGAN, 2002).

Para explicar esse paradoxo, foi proposto mecanismo de seletividade e acessibilidade, baseado nos subtipos dos receptores Y (BATTERHAM *et al.*, 2002). O PYY₁₋₃₆ ativa todos os receptores Y e seus efeitos no núcleo arqueado são preditos de suas interações com Y1R e Y5R, que são expressos no núcleo paraventricular do hipotálamo e poderiam mediar a alimentação induzida por NPY. Da mesma forma, os efeitos da alimentação do PYY central são atenuados em ratos Y1R deficientes e Y5R deficientes (KANATANI *et al.*, 2000). O PYY₃₋₃₆ ativa seletivamente Y2R e Y5R, e a administração desse peptídeo pode aumentar a ingestão de alimento por meio do Y5R. O PYY₃₋₃₆ circulante, entretanto, tem sido descrito para ter acesso seletivo para Y2R no núcleo arqueado do hipotálamo, em uma área que pode ser acessível ao sangue (CUMMINGS; OVERDUIM, 2007). No hipotálamo, o Y2R é um receptor autoinibitório pré-sináptico nos neurônios orexigênicos que expressam NPY e proteína sinal agouti (AGRP), conhecido como neurônio NPY/AGRP. Entretanto, esse modelo propõe que o PYY₃₋₃₆ circulante reduza a ingestão de alimentos por inibir o neurônio NPY/AGRP através do Y2R. Desse modo, as células adjacentes produzem melancortina anoréxica que é inibida pelos neurônios NPY/AGRP (BATTERHAM *et al.*, 2002). Corroborando esse modelo, os efeitos do PYY₃₋₃₆ sobre a ingestão podem ser abolidos quando o Y2R é bloqueado geneticamente ou farmacologicamente (TALSANIA *et al.*, 2005; KINZIG; D'ALESSIO; SEELEY, 2002; SCOTT *et al.*, 2005). Além disso, a administração de PYY₃₋₃₆ diminui a expressão de NPY hipotalâmico e, enquanto diminui, há aumento da liberação do hormônio melanócito estimulante do hipotálamo. Finalmente, injeções de PYY₃₋₃₆ intra núcleo arqueado inibem a ingestão de alimento, enquanto que injeções difusas fazem o oposto (BATTERHAM *et al.*, 2002).

Vários laboratórios relatam dificuldades em replicar os efeitos anoréxicos da administração periférica do PYY₃₋₃₆, mesmo utilizando numerosos modelos em roedores, protocolos experimentais e preparações químicas válidas de PYY₃₋₃₆ (TSCHOP *et al.*, 2004). Outros vários grupos têm, no entanto, confirmado as propriedades anoréxicas e de redução de peso desse peptídeo em roedores (TALSANIA *et al.*, 2005; SCOTT, 2005; ADAMS *et al.*, 2004; CHELIKANI *et al.*, 2006) e em primatas não humanos (MORAN *et al.*, 2005). O período da aplicação da injeção é um ponto importante, a eficácia pode ser perdida em certos períodos do

dia. O modelo original, baseado na inibição do NPY mediada pelo Y2R hipotalâmico, prediz que os efeitos anoréxicos do PYY₃₋₃₆ devem ser máximos nos períodos em que o NPY no núcleo arqueado é elevado (BATTERHAM *et al.*, 2002).

2.3 CONSEQUÊNCIAS DO AUMENTO DO PESO NO DIABETES

As consequências da obesidade são graves. Indivíduos obesos são predispostos a um conjunto de distúrbios metabólicos conhecidos como síndrome X ou síndrome metabólica, que compreende a intolerância à glicose, DM2, hipertensão arterial, dislipidemia (altos níveis de triglicerídeos seguidos de aumento da concentração de lipoproteínas de baixa densidade e diminuição de lipoproteínas de alta densidade), levando ao aumento do risco de acidente vascular cerebral e doenças cardiovasculares (RAMIREZ *et al.*, 1997; REAVEN 1988, 1996).

A obesidade é um potencial fator de risco para o desenvolvimento do DM2, pois 2/3 dos pacientes diabéticos são obesos. O risco de DM2 é positivamente correlacionado ao aumento da obesidade (LARSSON; BJORNTORP; TIBBLIN, 1981; HARRIS, 1989). Adicionalmente, o tempo de duração da obesidade foi diretamente relacionado ao risco de diabetes (EVERHART *et al.*, 1992).

O aumento da prevalência do DM2 é paralelo ao aumento dos índices de obesidade na população. Esse processo ocorreu em período de tempo demasiadamente curto para ser atribuído apenas a fatores genéticos. Dessa forma, é mais provável que os fatores ambientais interajam com a susceptibilidade genética na patogênese do diabetes tipo 2. A hipótese do genótipo econômico tem sido proposta para explicar esse aumento da prevalência. Essa hipótese sugere que durante séculos houve períodos de fome alternados com tempos de abundância e a habilidade de estocar gordura eficientemente levaria a uma vantagem adaptativa. Na sociedade ocidental, onde há abundância permanente, essa “vantagem genética” tem se tornado a responsável pelo risco aumentado de obesidade e diabetes (NEEL, 1962).

2.3.1 Interações fisiopatológicas entre obesidade e diabetes tipo 2

A hiperglicemia, a principal manifestação do DM2, é acentuada pela obesidade. É resultante de três mecanismos fundamentais: 1) produção insuficiente

de insulina; 2) captação reduzida de glicose mediada pela insulina para os tecidos alvo; e 3) excesso de produção de glicose pelo fígado (DE FRONZO, 1988). O aumento da mobilização dos ácidos graxos livres não esterificados do tecido adiposo, particularmente do depósito visceral, é a interação proposta que media esses três defeitos metabólicos (PERRIELLO *et al.*, 1995b). Estudos indicam que a composição corpórea e a distribuição do tecido adiposo potencializam esses mecanismos fisiopatológicos, resultando em hiperglicemias mais graves em pacientes com obesidade visceral quando comparados com os não obesos (OLEFSKY; KOLTERMAN, 1981; GAUTIER *et al.*, 1988; PERRIELLO *et al.*, 1995a; GUMBINER; BATTIWALLA, 2002; FONSECA *et al.*, 2004).

Além de ser um fenômeno poligênico, a resistência à insulina associada à obesidade é, quase seguramente, multifatorial. A leptina, o Acrp30 e a resistina são secretados principalmente pelo tecido adiposo, enquanto que o TNF-alfa e IL-6 são produzidos também por células imunológicas. A leptina, o TNF-alfa, a IL-6 e a resistina apresentam seus níveis aumentados na obesidade, enquanto a ACRP30 está diminuída. Essas são as características essenciais que devem ser consideradas para a compreensão de como se desenvolve a resistência insulínica associada à obesidade (STEPPAN *et al.*, 2002; KRAUSS; SIRI, 2004).

O sobrepeso e a obesidade são fatores de risco independentes para morbimortalidade cardiovascular (SJOSTROM, 1992). O risco de morbimortalidade aumenta a partir de um IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ e o risco se torna muito maior em IMCs $> 30 \text{ kg/m}^2$. Embora o IMC seja utilizado apenas como um indicador dos riscos cardiovasculares, a obesidade central ou visceral é considerada a responsável por este risco (CARNEIRO *et al.*, 2003). O mecanismo pelo qual a obesidade aumenta a morbimortalidade cardiovascular está associado a fatores de risco e co-morbidades associadas, tais como a hipertensão, dislipidemia, DM2 e resistência à insulina (GUMBINER; BATTIWALLA, 2002; FONSECA *et al.*, 2004). Até recentemente o mecanismo da arteriosclerose na obesidade não era bem entendido. O reconhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino metabolicamente ativo, capaz de sintetizar e secretar mediadores como o TNF- α (tumour necrosis factor- α), interleucina-6 (IL-6), plasminogênio ativador inibidor-1 (PAI-1) e a angiotensina II (AII) pode auxiliar a compreensão do processo acelerado de aterosclerose (HOTAMISLIGIL *et al.* 1993; HOTAMISLIGIL; SPIEGELMAN, 1994; SERRANO-RIOS, 1998; GUMBINER; BATTIWALLA, 2002). A disfunção endotelial, que é uma

complicação reconhecida do DM2 e obesidade, tem papel importante na formação de trombose (CERIELLO *et al.*, 2002). A secreção de adipocitoquinas e adiponectinas pode estar implicada na patogênese do DM2.

2.4 DIABETES TIPO 2 E DISLIPIDEMIA

A dislipidemia é comum no DM2 e contribui significativamente para o aumento de risco de doenças coronarianas. A característica da dislipidemia consiste em elevar os triglicerídeos e baixar o HDLc (SYVANNE; TASKINEN, 1997; FONSECA *et al.*, 2004). Pessoas com diabetes têm uma proporção aumentada de partículas LDL aterogênica pequenas e densas, com duas vezes mais prevalência de baixo HDLc e altos níveis de triglicerídeos quando comparados com não diabéticos (TCHERNOF *et al.*, 1996; LAAKSO, 1997). Baixos níveis de HDL levam às doenças coronarianas e têm uma forte relação inversa com os níveis de triglicerídeos. No UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) há uma relação significativa entre os riscos de doenças coronarianas e níveis elevados de LDLc e triglicerídeos e diminuição na concentração de HDLc. Para o aumento de cada mmol/l na concentração de LDL, o risco de doença coronariana aumentou em 1,57 pontos e, para o aumento de cada mmol/l na concentração de HDL colesterol, o risco diminuiu em 0,15 pontos (TURNER *et al.*, 1998).

A inabilidade das células adiposas diante da resistência à insulina em armazenar triglicerídeos resulta em hidrólise dos triglicerídeos e liberação de ácidos graxos. Essa disponibilidade de ácidos graxos livres para o fígado conduz a um aumento da síntese e liberação de triglicerídeos e VLDL com apolipoproteína B, trocando de ésteres de colesterol vindos da HDL e LDL para VLDL das moléculas de triglicerídeos e devolvendo HDL incapaz de remover colesterol das células periféricas. Ademais, LDL enriquecido de triglicerídeos é prontamente convertido em LDL de baixa densidade, com o que aumenta muito seu potencial aterogênico, porque é mais facilmente oxidado. LDL-c oxidada é mais facilmente recolhida pelo receptor de LDL e por isso tem um longo período de permanência na matriz vascular. Isso leva a um aumento na deposição lipídica na parede arterial. Além disso, LDL oxidada também é tóxica para células endoteliais, diminuindo a liberação de óxido nítrico e aumentando a expressão das citocinas e moléculas de adesão (FONSECA *et al.*, 2004). Esses efeitos resultam na inflamação vascular (REUSCH, 2002).

Alguns estudos têm mostrado que os triglicerídeos são melhores preditores do risco de doenças coronarianas que o LDLc. O “*Diabetes Intervention Study*” e o “*Paris prospective study*” demonstraram que níveis de triglicerídeos foram significativamente maiores em pessoas que morreram de doenças coronarianas do que naqueles que sobreviveram (FONTBONNE *et al.*, 1989; HANEFELD *et al.*, 1996). O mecanismo pelo qual os triglicerídeos causam aterosclerose é atribuído à presença de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Ocorrem também mudanças na composição de apolipoproteínas em pacientes com diabetes, aumentando a susceptibilidade das apolipoproteínas A1 e B para a glicolização. Tais mudanças que resultam na diminuição da afinidade dos receptores HDL e aumento da susceptibilidade para a modificação oxidativa.

2.4.1 Diabetes tipo 2 e hipertrigliceridemia

A hipertrigliceridemia é comumente encontrada no contexto da síndrome metabólica, que inclui obesidade central, resistência à insulina, baixos níveis de HDL-colesterol, hipertensão, anormalidades na coagulação e nos marcadores inflamatórios. A localização central da gordura e a liberação dos ácidos graxos e citocinas dos adipócitos localizadas no tecido adiposo intra-abdominais fornecem o maior agente provocador dessa síndrome (MALLOY; KANE, 2001; BRAY; CHAMPAGNE, 2004).

A insulina é produzida pelo pâncreas e, entre suas diversas ações, aumenta a síntese de triglicerídeos pelos adipócitos, promove transporte da glicose e atua na captação de ácidos graxos. Os ácidos graxos livres, resultantes da lipólise, chegam ao fígado pelo sistema portal. Parte desses ácidos graxos livres diminui a captação da glicose induzida pela insulina, favorecendo a elevação dos níveis glicêmicos, o que, por sua vez, estimula a maior produção de insulina. Assim, o termo resistência à insulina descreve a resistência às ações do hormônio na captação, no metabolismo ou no armazenamento de glicose e, na obesidade, essa resistência se caracteriza pela redução do transporte e do metabolismo da glicose, tanto nos adipócitos como na musculatura lisa vascular, além de afetar negativamente a supressão da produção de glicose hepática (PICKUP; WILLIAMS, 2002).

A leptina é um hormônio produzido principalmente pelos adipócitos, cuja principal ação é no nível hipotalâmico regulando a saciedade, revelando-se como um

importante marcador da quantidade de tecido adiposo. Alguns efeitos da leptina incluem a atenuação da ação da insulina nos hepatócitos e aumento da oxidação de ácidos graxos e da depleção de triglicerídeos nos adipócitos e diminuição da ligação de insulina aos adipócitos. Pode-se considerar que a leptina é um dos agentes responsáveis pela modulação da ação da insulina (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Os ácidos graxos livres associados aos triglicerídeos depositados na musculatura esquelética ocasionam a resistência à insulina. Recentemente, a ressonância magnética estroboscópica tem sido usada para demonstrar o acúmulo de lipídios dentro da célula muscular. Fatores que levam a esse acúmulo não estão totalmente esclarecidos, mas podem estar relacionados a uma elevada circulação de ácidos graxos de jejum, ou hipertrigliceridemia pós-prandial, ou na diminuição da oxidação lipídica, não sendo suprimidas efetivamente em resposta à insulina e reduzindo a captação de glicose mediada pela insulina (KRAEGER; COONEY; TOMPSON, 2001).

A grande maioria dos diabéticos tipo 2 são obesos, com aumento da concentração plasmática dos ácidos graxos livres. Os ácidos graxos livres são armazenados nos adipócitos sob a forma de triglicerídeos e servem como importante fonte de reserva de energia durante os períodos de jejum. A insulina é um potente inibidor da lipólise e diminui a liberação dos ácidos graxos livres armazenados nos adipócitos. No DM2 a capacidade da insulina em inibir a lipólise e reduzir a concentração plasmática dos ácidos graxos livres está muito diminuída. O aumento crônico da concentração plasmática dos ácidos graxos livres provoca resistência à insulina no fígado e músculo e diminui a insulisecreção pancreática. No fígado e músculos dos diabéticos tipo 2 e dos obesos não diabéticos há um aumento dos depósitos de ácidos graxos livres que agravam a resistência à insulina. Os triglicerídeos no fígado e músculo estão em permanente “*turnover*” intracelular e os seus metabólitos diminuem a ação da insulina nesses tecidos e provocam disfunção da secreção da insulina pela célula β pancreática (lipotoxicidade) (YAMASHITA *et al.*, 2004).

Por sua vez, a dislipidemia é um dos principais fatores de risco cardiovascular no DM2 (TASKINEN, 2003). Um aumento no fluxo hepático de ácidos graxos livres tem sido relatado como o principal responsável pela dislipidemia diabética por acentuar a produção de lipoproteínas ricas em triglicerídeos

(TASKINEN, 2003). Estados pós-prandiais exagerados e prolongados são característica importante da dislipidemia diabética (TASKINEN, 2003). Inúmeros estudos têm mostrado que, mesmo em indivíduos normolipidêmicos em jejum, ocorrem defeitos na liberação de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e seus subprodutos são ligados ao desenvolvimento de aterosclerose (GROOTT *et al.*, 1991; HALKES *et al.*, 2001). Conseqüentemente, uma modulação terapêutica da lipidemia poderia ajudar a prevenir a aterosclerose.

Van Wijk *et al.* (2005) utilizou rosiglitazone, um PPAR γ agonista (receptor peroxissomo proliferador ativado γ) para melhorar o metabolismo de grandes lipoproteínas ricas em triglicerídeos e diminuir as concentrações de ácidos graxos livres no estado pós-prandial em pacientes DM2. A ativação do PPAR γ , por sua vez, influencia diretamente a transcrição de genes que regulam a sensibilidade à insulina (LEHMANN *et al.*, 1995).

Blackburn *et al.* (2003) compararam as contribuições da acumulação visceral do tecido adiposo em face da tolerância defeituosa à glicose com a variação pós-prandial na lipidemia e verificaram que indivíduos caracterizados como tolerantes defeituosos à glicose não exibem hiperlipidemia pós-prandial quando comparados com homens normais para tolerância à glicose. Isso sugere que a obesidade visceral é uma importante variável envolvida na deterioração da lipidemia pós-prandial entre homens com tolerância defeituosa à glicose.

No DM2 há uma disfunção do adipócito com aumento da secreção das adipocitoquinas que agravam a resistência à insulina e diminuição das adipocitoquinas que melhoram o controle metabólico e diminuem a resistência à insulina. Assim, o adipócito disfuncional, que existe no DM2 e no obeso não diabético, caracteriza-se pela diminuição da secreção da adiponectina, diminuição da secreção da leptina e aumento da secreção de angiotensinogênio, TNF- α , IL-6 e PAI-1. Da existência de adipócitos viscerais disfuncionais resulta o agravamento da resistência à insulina, da aterosclerose e a criação de um estado pró-inflamatório que aumenta o risco das complicações cardiovasculares do diabetes, principal causa de morbimortalidade (PICKUP; WILLIAMS, 2002).

2.5 CIRURGIAS METABÓLICAS

O protótipo da cirurgia disabsortiva foi o *bypass* jejunoileal, marcando o início da cirurgia bariátrica, realizada por Varco, em 1954. Payne modificou a cirurgia em 1956, fazendo anastomose dos 37,5 centímetros do jejuno proximal ao colo transversal. A perda de peso com *bypass* jejunoileal era excelente, mas estava associada à flatulência, diarreia, desequilíbrio hidroeletrolítico, fibrose e insuficiência hepática, nefrolitíase, erupções cutâneas, estados febris e prejuízo intelectual (BUCHWALD, 2002). Essas cirurgias, apesar de apresentarem resultado satisfatório na perda de peso, devido a segmentos do intestino permanecerem sem trânsito alimentar, levaram à translocação bacteriana e absorção de toxinas, responsáveis pela maioria das complicações ocorridas com o *bypass* jejunoileal.

Mason e Ito (1967) criaram uma bolsa, com aproximadamente 100 centímetros cúbicos, através de uma gastrectomia horizontal e uma gastrojejunoanastomose de 20 milímetros na grande curvatura, sendo pela primeira vez instituído o conceito de redução gástrica para o tratamento da obesidade (LEITE; RODRIGUES, 2002).

Com o decorrer dos anos, novas técnicas surgiram, associando métodos restritivos e disabsortivos. Fobi (1986), influenciado pelos estudos de Scopinaro, introduziu o *bypass* gástrico com o uso do anel de silicone, sem secção gástrica. Em 1991 foi realizado o *bypass* com secção do estômago, conhecido como bolsa de Fobi (FOBI *et al.*, 1998).

Procurando tornar o processo digestivo o mais fisiológico possível, as intervenções cirúrgicas demonstraram ser mais efetivas na perda de peso e principalmente na manutenção do peso ao longo dos anos, colaborando, dessa forma, com a diminuição da mortalidade e morbidade por obesidade. Sua evolução demonstra uma crescente diminuição nos efeitos negativos da operação com melhoria das técnicas e equipamentos utilizados (CHRISTOU, *et al.*, 2004).

Capella, em 1990, propôs uma cirurgia semelhante à de Fobi, mas com uma bolsa menor, que variava de 10 a 15 centímetros cúbicos. Realizou a anastomose na porção terminal da gastroplastia em forma de trapézio, colocando anel de silicone a dois cm acima da anastomose e interpôs a alça jejunal em Y de Roux entre o reservatório e o segmento gástrico excluído. Depois passou a usar uma fita de tela de propileno como anel, substituindo o anel de silicone. As modificações do *bypass*

gástrico propostas por Fobi e Capella são hoje consideradas o “padrão ouro” da cirurgia bariátrica (LEITE; RODRIGUES, 2002).

Segundo Garrido *et al.* (2002), Fobi e Capella aprimoraram e padronizaram cirurgias (hoje empregadas por um grande número de cirurgiões no Brasil) que associam os princípios da gastroplastia vertical com bandagem de Mason ao das derivações gastrojejunais em Y de Roux.

A operação de Capella consiste em *bypass*-gástrico em Y de Roux com colocação de anel, aumentando a restrição alimentar. A NIH (*National Institutes of Health – Consensus Development Panel*), realizado em 1991, referendou como padrão ouro o *bypass* gástrico em Y de Roux (CUMMINGS; OVERDUIM; FOSTER-SCHUBERT, 2004).

Conforme estudo de Cummings, Overduim e Foster-Schubert (2004), após a operação de *bypass*-gástrico em Y de Roux, pode-se observar os seguintes acontecimentos:

1 – Restrição gástrica, levando à saciedade precoce, diminuindo o volume da refeição e gerando condicionamento negativo para refeições hipercalóricas;

2 – *Bypass*-gástrico deixando o estômago excluído, levando à diminuição na secreção de grelina;

3 – Presença dos nutrientes no intestino distal de maneira mais rápida, estimulando a liberação de PYY e GLP-1, o que diminui a ingestão alimentar e aumenta a tolerância à glicose.

Em 1999, Sérgio Santoro iniciou estudos que buscavam a possibilidade de criar técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade que não se baseassem em elementos não fisiológicos como a malabsorção, as subestenoses (por próteses ou anastomoses estreitas) e as exclusões de segmentos digestivos da passagem de nutrientes. Visava ao desenvolvimento de cirurgias baseadas em adaptação do sistema digestório à dieta moderna, que amplificassem os sinais neuroendócrinos de saciedade e tornassem suas emissões mais precoces, diante de dietas hipercalóricas de fácil absorção. Por revisão sistemática, o autor desenvolveu um entendimento dos sinais de saciedade emitidos pelo tubo digestivo para o sistema nervoso. Esses sinais baseiam-se em distensão gástrica e percepção de nutrientes no intestino delgado, e a comunicação se dá por via nervosa e através de entero-hormônios. Correlacionou esses sinais sacietógenos com dados obtidos pela antropologia e fisiologia comparada. Assim, o autor criou interessante hipótese sobre a relação entre

a anatomia do sistema digestório humano, seus estreitos vínculos com a dieta primitiva e sua inadequação frente à dieta moderna (SANTORO, 2003a).

Santoro publicou seu embasamento fisiológico e antropológico, assim como os primeiros casos de três técnicas complementares (Santoro I, Santoro II e Santoro III), derivadas desse embasamento (SANTORO *et al.*, 2003b; SANTORO *et al.*, 2003c; SANTORO *et al.*, 2004).

Em termos de biologia evolutiva, o sistema digestório humano pode ser considerado mal adaptado diante da mudança abrupta entre a dieta rica em fibras longas do homem primitivo para a atual, altamente calórica e absorvível. Comparações realizadas entre os mamíferos apontam que as espécies com dietas mais pobres (hipocalórica e ricas em fibras) apresentam tratos gastrointestinais maiores e intestinos delgados mais longos (STEVENS; HUME, 1995). Na base evolutiva dos hominídeos, esse aspecto biológico tornou-se uma adaptação indispensável para sua sobrevivência por vários milhares de anos, permitindo maior retirada de nutrientes de alimentos pobres em energia devido a um trânsito intestinal longo.

Uma espécie considerada ancestral à humana, que viveu há cerca de 1,5 milhões de anos atrás, *Australopithecus robustus*, tinha hábitos herbívoros, maxilas fortes especializadas em mastigação pesada, uma grande cavidade abdominal e, possivelmente, um trânsito intestinal bastante longo. Mudanças climáticas levaram à escassez de plantas e à extinção de *A. robustus*. Nesse mesmo período, outros grupos de hominídeos, especializados em dietas onívoras, tornaram-se abundantes. Concentrações maiores de calorias no conteúdo alimentar permitiram a esses grupos de hominídeos sobreviventes alimentarem-se de um menor volume.

No mesmo sentido, o gênero *Homo* vem se adaptando nos últimos milhares de anos para um intestino reduzido em tamanho quando comparado ao de seus ancestrais (LEONARD; ROBERTSON, 1994), possivelmente em resposta à dieta altamente calórica e absorvível do homem moderno.

As técnicas operatórias idealizadas por Santoro, por considerar dados da história evolutiva do homem, pode se constituir em uma intervenção apropriada para o tratamento da obesidade e doenças metabólicas, baseada em dados fisiológicos, anatômicos e evolutivos e foram classificadas em: Santoro I (gastrectomia vertical e omentectomia), Santoro II (gastrectomia vertical, omentectomia e enterectomia, mantendo 1 m de jejuno e 2 m de íleo, com anastomose termino-terminal) e Santoro

III (gastrectomia vertical, omentectomia, enterectomia com reconstrução do trânsito através de gastro-enteroanastomose) (SANTORO, 2003c; SANTORO, 2003b; SANTORO, 2004a).

Santoro *et al.* (2003b) publicaram os resultados iniciais dessa nova técnica cirúrgica para o tratamento da obesidade - Adaptação Digestiva – com os dados dos três primeiros casos submetidos ao procedimento Santoro II e os resultados com acompanhamento de seis meses mostram IMC menor que 31 kg/m². Santoro propôs e padronizou a operação que associa os princípios da gastrectomia vertical (da mesma maneira já realizada na técnica de *Duodenal Switch*), omentectomia e enterectomia que mantêm os primeiros 100 cm de jejuno e os últimos 200 cm de íleo. Essa técnica se baseia em tornar o tubo digestivo mais adaptado à evolução da alimentação atual, evitando prejudicar as funções digestivas, já que o tamanho proposto para o intestino delgado remanescente está na faixa do normal para pessoas nunca operadas e os segmentos preservados permanecem alinhados como ocorre naturalmente no ser humano, não causando, portanto, nenhuma má absorção. Procura tornar o processo digestivo o mais fisiológico possível, diminuindo a produção de grelina, do PAI-1, da resistina e promovendo a secreção mais efetiva do GLP-1, evitando a presença de alça exclusiva e suas conseqüências.

O estudo de Santoro mostra que, após a operação de Santoro II, pode-se observar:

1 – Redução gástrica, levando à saciedade precoce, diminuição do volume da refeição e diminuição da fonte de grelina;

2 – Preservação da função do antro e piloro, levando à melhor preparação dos alimentos e controle do esvaziamento gástrico;

3 – Preservação do trânsito alimentar no duodeno, que mantém as funções endócrinas e absorptivas;

4 – Após a omentectomia, a redução da gordura visceral (que está firmemente ligada à síndrome plurimetabólica) retira fonte de PAI 1 e resistina;

5 – A adaptação do tamanho do intestino delgado leva os nutrientes ao intestino distal de maneira mais rápida, estimulando a liberação do GLP-1 e do PYY, o que leva à diminuição da ingestão alimentar, retirando ainda mais a gordura visceral com a retirada de gordura mesenterial (SANTORO, 2004a).

2.6 CIRURGIAS BARIÁTRICAS NA REDUÇÃO DE OBESIDADE E CONTROLE DO DIABETES

Alguns estudos têm sido realizados buscando a mensuração da eficiência dos diversos tipos de cirurgias bariátricas sobre a perda de peso. Recentemente, Buchwald *et al.* (2004) reportaram perda média de 61,2% do excesso de peso considerando 10.172 pacientes operados. Os diversos tipos de cirurgia apresentam resultados diferentes: 47,5% de perda para as bandas gástricas, 61,6% para o *bypass* gástrico, 68,2% para as técnicas descritas por Fobi e Capella e 70,1% para a derivação bílio-pancreática ou duodenal *switch*. A recuperação do peso é assunto de intenso debate. A falência da cirurgia sob a ótica ponderal é definida por perdas menores que 50% do excesso de peso, o que ocorre na minoria absoluta dos casos (BUCHWALD *et al.*, 2004).

Nos últimos anos, além da perda de peso, algumas modalidades de cirurgias bariátricas têm mostrado efetiva melhora e/ou remissão do DM2. Um dos primeiros grandes estudos sobre cirurgias em diabéticos foi o Greenville (EUA), em que 165 pacientes foram operados pelo *bypass* gástrico e 83% dos pacientes permaneceram em remissão do diabetes em quatorze anos (PORIES *et al.*, 1992). Outro grande estudo, ainda em andamento, é o SOS (*Swedish Obesity Subjects*) que compara um grupo de pacientes operados com um grupo não operado. Os dados do SOS indicam prevalência de DM2, após dois anos de seguimento, de 8% no grupo controle e 1% no grupo operado, e, após dez anos, 24% no grupo controle e apenas 7% no grupo operado (SJOSTROM *et al.*, 2004). Vários outros estudos demonstram remissão entre 70 e 90% dos casos de DM2, sendo evidente a redução de uso doses de insulina nos pacientes por vários anos, nos quais a capacidade funcional da célula beta pode estar muito comprometida (FERCHAK; MENEHINI, 2004). Por outro lado, existe uma reversão do diabetes na quase totalidade dos pacientes usuários de hipoglicemiantes orais após a cirurgia.

O mecanismo de controle do diabetes pela cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux e suas relações com a anatomia gastrointestinal e homeostase da glicose foi revisados por Rubino (2006). Todos os pacientes operados, com substancial perda de peso, tiveram melhora nos estados de co-morbidades associadas, particularmente o DM2. Segundo Rubino (2006), o *bypass* gástrico em Y de Roux e o desvio bileopancreático são métodos efetivos no controle do diabetes, resultando em

concentrações persistentemente normais de glicose no plasma, além de insulina e hemoglobina glicada em cerca de 80 a 100% dos casos. Investigações recentes em animais utilizando o procedimento de *bypass* jejuno-duodenal têm mostrado que o controle do diabetes não é um efeito meramente colateral ao tratamento da obesidade, mas o resultado direto da exclusão do duodeno do trânsito de nutrientes (RUBINO, 2006). Noya *et al* (1998) afirmam que o desvio bileo-pancreático é um método efetivo no controle do metabolismo lipídico e do DM2.

Geloneze e Pareja (2006) registram que a cirurgia de Scopinaro leva à melhora da sensibilidade à insulina de forma mais intensa do que a cirurgia de Capella, porém, as complicações crônicas, em especial a desnutrição, são mais frequentes nessa cirurgia.

Na gastroplastia vertical com derivação jejuno-ileal foi demonstrada melhora do controle glicêmico poucos dias após a cirurgia, não atribuídas ao emagrecimento ou à melhora da resistência à insulina. Essa redução da ingesta alimentar acompanhada da redução do apetite foi atribuída à redução da produção da grelina (um orexígeno endógeno) pela exclusão do fundo gástrico do trânsito alimentar (CUMMINGS; OVERDUIM; FOSTER-SCHUBERT, 2004).

A remissão do diabetes deve-se ao aumento da sensibilidade à insulina associado à melhora da função de célula beta, incluindo a recuperação da primeira fase de secreção de insulina (POLYZOGOPOLLOU *et al.*, 2003). Esta recuperação deve-se ao aumento do hormônio gastro-intestinal com ação incretínica, o *glucagon like peptide 1* (GLP-1), que aumenta na derivação jejuno-ileal (VALVERDE *et al.*, 2005). Assim, a cirurgia de Capella pode ser considerada como um procedimento com resultados positivos decorrentes da modulação de hormônios e incretinas para o diabético obeso mórbido.

Arribas *et al.* (2002) estudaram os efeitos da gastroplastia vertical com anel sobre HAS, diabetes e dislipidemia em 52 pacientes e verificaram que problemas de HAS foram solucionados em 65,5%, os níveis de colesterol no soro tornaram-se normais em 34,28%, os triglicerídeos em 77,77% e o diabetes normalizou-se em 55,55% dos pacientes, indicando que a perda de peso induzida pela gastroplastia vertical com anel pode auxiliar no tratamento dessas co-morbidades.

Algumas cirurgias disabsortivas (derivação bílio-pancreática e duodenal *switch*) e as cirurgias de *bypass* gástrico mostram melhora da dislipidemia, com normalização da hiperlipidemia, com melhora em 99,1% e 96,9% dos casos,

respectivamente. Adami *et al.* (2005) reportaram resultados de uma série de 2.241 pacientes com seguimento máximo de 21 anos após a cirurgia bílio-pancreática, mostrando a reversão da dislipidemia associada na quase totalidade dos pacientes.

Buchwald *et al.*, (2004) mostraram, para o colesterol total, uma redução média de 33,2 mg/dl, para o colesterol LDL redução de 29,3 mg/dl, redução para os triglicerídeos de 79,6 mg/dl e aumento de 5 mg/dl no HDL. Os mecanismos para a melhora lipídica são: redução da ingestão calórico-lipídica, melhora da sensibilidade à insulina e disabsorção lipídica de até 40% para as cirurgias disabsortivas. Existem relatos, também, sobre a redução da apolipoproteína B e da fração pequena e densa do LDL (BUFFINGTON; COWAN; SMITH, 1994). A lipoproteína A do soro é considerada um fator de risco independente para doenças cardiovasculares. A redução de outros fatores de risco, tais como triglicerídeos e colesterol no soro, é notada após a redução de peso, mas tem sido difícil demonstrar redução na lipoproteína A. Bomam e Ericson (1997) correlacionaram baixos níveis de lipoproteína A com perda de peso induzida pela cirurgia de *bypass* intestinal.

Santoro *et al.* (2004), de acordo com observações evolutivas para adaptar o trato gastrointestinal a dietas hipercalóricas, estudou a técnica de entero-omentectomia adaptativa sugerida para tratamento do DM2. Essa cirurgia foi capaz de restaurar os padrões metabólicos fisiológicos para a resposta dos entero-hormônios à ingestão de alimentos. Sendo um procedimento simples, mantendo o desenho usual e função do trato digestivo de mamíferos, enquanto otimiza a absorção e função endócrina do duodeno e íleo. A entero-omentectomia adaptativa é desenhada para causar apenas modesta perda de peso e atingir especificamente pacientes DM2 que não são qualificados para procedimentos bariátricos usuais. O intestino fisiologicamente normal varia em comprimento de 3 a 8 metros. Uma redução no comprimento do intestino para 3 metros tem poucas implicações em termos de absorção. Entretanto, tem sido notado importante ganho no processo fisiológico quando os nutrientes alcançam o intestino distal e aí são absorvidos. Há pouco ou nenhum risco de hipoglicemia, assim os hormônios distais (GLP-1, PYY entre outros) são liberados mais precocemente após a ingestão alimentar e podem atuar com resposta mais adequada em pacientes diabéticos tipo 2 (SANTORO *et al.*, 2004b).

3 PACIENTES E MÉTODO

O presente estudo foi realizado com nove pacientes portadores de diabetes tipo 2, operados no período de fevereiro a março de 2006, oriundos do ambulatório da Sociedade Beneficente São Camilo - Hospital Vicentino. As avaliações pré-operatórias e o acompanhamento pós-operatório foram realizados nessa instituição, os exames laboratoriais no Laboratório Escola da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), e as operações foram realizadas na Sociedade Beneficente São Camilo-Hospital Vicentino. As medidas das concentrações do GLP 1 e PYY foram feitas no Hammersmith Hospital de Londres, com apoio do Imperial College of London, aos auspícios do Dr Carel Le Roux.

O protocolo foi aprovado pelo Conselho de Ética do mesmo Hospital (ANEXO 1) e pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (ANEXO 2).

Foram adotadas as normas para a apresentação de Documentos Científicos da Universidade Federal do Paraná (2001).

As variáveis sexo, idade, tempo do diagnóstico de DM2 e IMC inicial estão representados pela análise descritiva das variáveis nas TABELAS 1 e 2 e os dados individuais no APÊNDICE 1.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO SEXO

Variável	N	(%)
Sexo		
Feminino	6	(66,67)
Masculino	3	(33,33)
Total	9	(100,00)

N – casuística; **(%)** - percentual

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO A IDADE, TEMPO DE DIAGNÓSTICO DO DM2 E IMC INICIAL

Variável	N	Média ± D.P.	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	9	55,44 ± 7,49	36,00	60,00
Tempo de diagnóstico do DM2 (anos)	9	7,44 ± 3,43	2,00	11,00
IMC inicial (kg/ m ²)	9	31,17 ± 2,18	29,00	34,80

N – casuística; **D.P.** – desvio padrão

Em relação à medicação utilizada para controle do DM2, foi observado que seis (66,66%) pacientes estavam em uso regular de insulina NPH e, destes, além do uso da NPH, quatro (44,44%) pacientes necessitavam de reposição com insulina simples conforme HGT (hemogluco teste) e todos os pacientes estavam em uso de hipoglicemiante oral; os dados descritivos estão representados no APÊNDICE 2. Três pacientes, identificados como 2, 3 e 4, estavam com indicação de uso de insulina pelo clínico assistente, mas não a utilizavam.

Em relação à hipertensão arterial sistêmica (HAS), oito pacientes (89%) apresentavam diagnóstico prévio desta comorbidade e em tratamento utilizando as seguintes drogas: valsartan, metildopa, captopril, propranolol, hidroclorotiazida e furosemida; as dosagens individuais estão representadas no APÊNDICE 3. Sete pacientes (77,77%), utilizavam regularmente dois medicamentos e um (11,11%) utilizava a monoterapia para controle da HAS.

A hipertrigliceridemia estava diagnosticada através do exame do jejum em seis (66,66%) pacientes previamente ao ingresso neste estudo, esse diagnóstico ocorreu durante o tratamento para o DM2. Esses pacientes estavam com prescrição de sinvastatina pelo clínico assistente e, destes, cinco pacientes faziam uso regular; as dosagens individuais estão representadas no APÊNDICE 4.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A população estudada consistiu de pacientes adultos portadores de diabetes tipo 2, com diagnóstico confirmado, em acompanhamento clínico por Endocrinologista, por um período mínimo de dois anos, com idade entre 30 e 60 anos, Índice de Massa Corpórea (IMC) entre 28 e 35, podendo apresentar comorbidades associadas.

Para inclusão neste estudo foram considerados os pacientes que apresentaram insuficiente controle do diabetes frente ao tratamento clínico adequado; capacidade de entender o procedimento e seus riscos; ter risco cirúrgico considerado aceitável pelo seu clínico assistente e termo assinado de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 3).

3.1.1 Diabetes tipo 2

Considerou-se para o diagnóstico de diabetes tipo 2, níveis séricos em jejum de 8 horas, igual ou superior a 126mg/dL , e pós prandial igual ou acima de 200mg/dl, segundo valores definidos pelas Sociedade Brasileira de Diabetes (ANEXO 4).

3.1.2 Hipertrigliceridemia

Foram considerados para o diagnóstico de hipertrigliceridemia, em sangue periférico, níveis séricos em jejum acima de 201 mg/dL nos intervalos entre 12 a 14 horas, segundo valores definidos pelas Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose, apresentados no ANEXO 5 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

3.1.3 Índice de massa corpórea

Para definir o Índice de Massa Corpórea (IMC) foram utilizados os parâmetros antropométricos, calculando-se o IMC a partir do peso em quilogramas e da altura em metros, sendo este dado elevado à segunda potência ($IMC = \text{peso Kg} / \text{altura}^2$).

A classificação do peso seguiu o critério proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1997, demonstrada no ANEXO 6.

O peso e a altura foram medidos na primeira consulta, para cálculo do IMC. Os pesos considerados para este estudo foram os registrados no dia anterior ao internamento, no terceiro mês e décimo oitavo mês do pós- operatório. As medidas de peso e altura foram tomadas pela mesma balança, eletrônica Filizola – ID 1500, para carga máxima de 300 kg, com divisão para 200 g e régua antropométrica.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram os pacientes em estado de gravidez, portadores de câncer prévio, HIV positivo, hepatite B e C, doença inflamatória intestinal, dependência de drogas ou álcool e distúrbios psiquiátricos.

3.3 ROTINA PRÉ-OPERATÓRIA

Os pacientes foram avaliados pela equipe multidisciplinar, que consistiu de endocrinologista, cirurgião, cardiologista, intensivista, nutricionista e anestesista. A seguinte rotina pré-operatória foi seguida:

- 1- Anamnese com coleta de dados e identificação;
- 2- Exame físico de rotina e coleta de dados sobre peso e altura para cálculo do IMC;
- 3- Solicitação de exames complementares pré-operatórios: laboratoriais, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, ultrassonografia de abdomen total, exames cardiológicos.

3.4 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

3.4.1 Exames laboratoriais

Para avaliar o impacto da cirurgia frente ao diabetes tipo 2, os pacientes foram submetidos à mesma metodologia de coleta e realização de exames no pré-operatório, no terceiro e décimo-oitavo mês do pós-operatório. Foi respeitado intervalo mínimo de 48 horas entre o exame de glicemia de jejum e 2 horas pós-prandial (após o almoço) e a curva de GLP1, PYY e a lipídica.

3.4.1.1 Glicemia de jejum e pós prandial

Os pacientes foram orientados para permanecer em jejum de 8 a 12 horas; assim, realizou-se a coleta em jejum e, após duas horas de uma refeição padronizada para o almoço (APÊNDICE 5), nova coleta foi realizada. O método de realização dos exames foi pelo Colorimétrico Enzimático, através do soro, com valores de referência conforme ANEXO 4.

3.4.1.2 Insulina de jejum e pós prandial

As coletas foram realizadas no mesmo momento da realização da glicemia; o material utilizado foi o soro, e o exame realizado pelo método da

Quimioluminescência, com valor de referência conforme ANEXO 7.

3.4.1.3 Hemoglobina glicada

A coleta foi realizada em jejum, no mesmo momento da coleta para realização da glicemia. O método utilizado nesta dosagem de hemoglobina glicada (Bio-Rad Variant II HbA1c Program) está certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program – USA (NGSP) e valor de referência conforme o ANEXO 8.

3.4.1.4 Triglicerídeos plasmáticos de jejum e após dieta padrão

Após a coleta em jejum, os pacientes foram orientados a ingerir, em um tempo máximo de 10 minutos, dieta composta de 200 g de creme de leite a 25% e 50 g de gema de ovo e orientados a permanecerem sentados no laboratório. Novas coletas após ingestão da dieta foram realizadas nos instantes de 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos para novas dosagens dos triglicerídeos. Os valores nutricionais da dieta encontram-se no ANEXO 9.

A metodologia para coleta e análise dos triglicerídeos foi realizada segundo as Recomendações para o Exame do Perfil Lipídico para Clínicos e Laboratórios- Documento Integrado ao Consenso Brasileiro de Dislipidemias do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (1999) (ANEXO 10).

3.4.1.5 Peptídio Glucagon-símile 1 (“glucagon like peptide 1”, GLP-1) e Polipeptídeo YY (PYY)

A coleta do sangue venoso foi realizada no mesmo instante da coleta da curva lipídica, em jejum e após 30, 60, 90 e 120 minutos da ingestão da dieta padronizada. O anticoagulante utilizado foi o EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid (1 g/l); o soro foi separado e congelado em alíquota de 1ml por frascos identificados e congelados a 70°C negativos.

Após três meses do pós-operatório, os nove pacientes desta amostra foram submetidos ao mesmo procedimento para coleta e acondicionamento e preservação do material para análise. As amostras foram acondicionadas em gelo seco e enviadas via aérea para estarem, em 48 horas, no Hammersmith Hospital de

Londres, centro de referência em pesquisa do DM2 e peptídeos intestinais, aos auspícios do Dr Carel Le Roux, onde foram submetidas à análise dos peptídeos GLP-1 e PYY pela técnica de radioimunoensaio em duplicata. As análises para a imunoreatividade seguiram a rotina realizada no referido laboratório.

3.4.2 Índice de HOMA IR (homeostatic model assessment - insulin resistance)

A resistência insulínica foi calculada de modo indireto pelo índice HOMA IR, derivado da glicemia e insulenemia de jejum e a fórmula utilizada foi: **HOMA-IR** = Glicemia (mMol) x Insulina (uU/mL) ÷ 22,5 (WALLACE TM; 2004).

O valor de referência utilizado para o diagnóstico da resistência à insulina pela variável HOMA-IR foi o definido pelo estudo nomeado BRAMS (*Brazilian Metabolic Syndrome study*) que considera como valor de corte, quando maior que 2,71 (GELONEZE *et al.*, 2006).

3.5 ROTINA CIRÚRGICA

3.5.1 Aspectos gerais

Os pacientes foram internados 48 horas antes da cirurgia, para controle dos níveis glicêmicos pelo Serviço de Endocrinologia. No centro cirúrgico foram posicionados em decúbito dorsal horizontal, e os braços abduzidos em ângulo reto.

A posição da equipe cirúrgica foi distribuída da seguinte maneira: o cirurgião à direita do paciente, na altura dos flancos, estando em sua frente o primeiro auxiliar e à sua direita o segundo auxiliar; a intrumentadora e sua respectiva mesa, à esquerda do primeiro auxiliar.

Antissepsia foi realizada pela enfermagem lavando o abdômen e, após seco, com aplicação de solução de iodopovidine pela equipe cirúrgica e colocação de maneira habitual dos campos esterilizados.

3.5.1.1 Anestesia

Realizado acesso venoso em membro superior com *abocath* número dezoito, realização do hemoglucoteste (HGT) e anestesia geral na seqüência.

Os pacientes foram mantidos sob monitorização cardíaca, controle de pressão arterial não invasiva e da saturação sanguínea de oxigênio e dióxido de carbono através de óxímetro de pulso e capnógrafo, respectivamente. O controle dos níveis glicêmicos foram realizados por HGT a cada 30 minutos.

Realizou-se o enfaixamento dos membros inferiores e usou-se heparina de baixo peso molecular 0,3ml subcutâneo, mantendo-se esta dosagem de 12 em 12 horas durante o período de internamento hospitalar, como profilaxia dos fenômenos tromboembólicos.

3.5.2 Entero-omentectomia

A cirurgia foi realizada por via laparotômica, incisão mediana supra-umbilical de 8 a 10cm, com divulsão do tecido celular subcutâneo manualmente até a visualização da linha Alba. Abertura da cavidade, exploração manual da mesma.

Realizou-se a exteriorização do epíplon e o cólon transverso pelo cirurgião e mantido pelo primeiro auxiliar.

Dissecção cautelosa foi iniciada na base de inserção do epíplon com o cólon com pinça anatômica e bisturi monopolar, separando assim o epíplon do cólon. A seguir o mesmo foi separado do estômago com preservação da arcada gastro-epiplóica.

Localizou-se o ângulo de Treitz, da sua extremidade proximal para distal medindo-se 40 cm de jejuno, preservando-os; secção do intestino neste ponto entre pinças.

Localizada a válvula íleo-cecal, direcionou-se a medida no sentido cranial 260 cm de íleo, os quais foram preservados, enterotomia entre pinças. O intestino compreendido entre estes dois pontos foi medido e ressecado. A secção e hemostasia dos vasos mesenteriais foi realizada com auxílio de uma pinça hemostática bipolar, com corrente controlada por medida de bioimpedância e lâmina associada disparada pelo cirurgião (Pinça Atlas do *Liga-sure*®).

A jejunoíleoanastomose término-terminal em dois planos e aproximação da brecha do mesentério.

3.6 PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

Os pacientes em uso de insulina, após recuperação anestésica, foram encaminhados para a UTI; os demais pacientes foram encaminhados para o leito de origem.

3.7 PERÍODO DE HOSPITALIZAÇÃO PÓS-OPERATÓRIO

Os pacientes foram mantidos em jejum por 48 horas no pós-operatório. A dieta líquida fracionada, iniciada com 50ml de 20 em 20 minutos, foi sendo aumentada progressivamente conforme a aceitação da dieta oral, com a meta de ultrapassar 2000ml ao dia. A hidratação venosa foi sendo diminuída conforme a oral foi aumentando.

Os critérios para alta hospitalar no terceiro dia do pós-operatório foram fundamentados na evolução clínica satisfatória, principalmente no controle da dor, estabilidade das comorbidades e na capacidade de alimentação, conforme orientação do serviço de nutrição. Quando necessário, o paciente permaneceu hospitalizado até preencher os critérios de alta hospitalar.

3.8 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL PÓS-OPERATÓRIO

Os pacientes foram reavaliados no ambulatório no 7º dia pós-operatório, quando foram retirados os pontos alternadamente. No 14º dia pós-operatório os demais pontos foram retirados pelo cirurgião; e reorientada a dieta para diabetes com 1500 kcal/dia, pela nutricionista.

Os pacientes, retornaram no 30º dia pós-operatório para avaliação com o cirurgião do controle do peso, pressão arterial, HGT e para consulta com a nutricionista, cardiologista e endocrinologista.

Durante os seis primeiros meses, os pacientes foram reavaliados mensalmente. Após o 6º e 12º mês foram avaliados bimestralmente e, no segundo ano, trimestralmente.

3.8.1 Acompanhamento clínico

Os pacientes foram acompanhados em relação ao comportamento das comorbidades associadas, e em relação à nutrição foram avaliados no 18º mês do pós-operatório pela albumina, B12, ferro sérico, hemoglobina e volume globular, Sudam qualitativo.

3.9 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Foram comparadas entre o pré-operatório e pós-operatório as seguintes variáveis , para fins de estudo:

- 1- Variação do nível sérico do GLP 1 de jejum e nos instantes de 30, 60, 90 e 120 minutos após ingestão de dieta padronizada entre pré-operatório e três meses pós-operatório;
- 2- Variação do nível sérico do PYY de jejum e nos instantes de 30, 60, 90 e 120 minutos após ingestão de dieta padronizada entre pré-operatório e três meses pós-operatório;
- 3- Variação do nível sérico do triglicerídeos de jejum e nos instantes de 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos após ingesta da dieta hiperlipídica, entre pré-operatório e três meses pós-operatório;
- 4- Variação do nível sérico da glicemia de jejum e pós prandial entre o pré-operatório e pós-operatório no terceiro e décimo oitavo mês;
- 5- Variação do nível sérico da glico-hemoglobina entre o pré-operatório e pós-operatório no terceiro e décimo oitavo mês;
- 6- Variação do IMC entre o pré-operatório e pós-operatório no terceiro e décimo oitavo mês;

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O comportamento das variáveis (Triglicerídeos, GLP1 e PYY, Glicemia, Insulina de jejum e pós-prandial, HbA1c) foi determinado através da média das análises laboratoriais nos períodos pré e pós-operatório, assim como para os parâmetros HOMA IR e IMC, sendo utilizado o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos fixos e aleatórios, McLean *et al.*, 1991).

Para avaliar triglicerídeos e os peptídeos GLP1 e PYY utilizou-se a Área sob a curva de progresso da doença (ASCPD) que foi obtida através do software The SAS System, Release 9.1.3 for Windows. Copyright (c) 2002-2003 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. A Área sob a curva de progresso da doença foi proposta por Shaner e Finney (1977), e tem como base a seguinte fórmula:

$$ASCPD = \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{x_i + x_{i+1}}{2} \right) (t_{i+1} - t_i)$$

onde n é o número de avaliações, x é a proporção de doença e $(t_{i+1} - t_i)$ é o intervalo de avaliações consecutivas. O valor da ASCPD determina, no presente estudo, a evolução dos parâmetros analisados do pré-operatório em relação ao pós-operatório em relação ao terceiro mês.

Com o objetivo de comparar cada variável de interesse glicemia (jejum), glicemia (pós prandial), insulina (jejum), insulina (pós prandial), HbA1c, IMC e índice de HOMA IR, ao longo do tempo, foi utilizada a metodologia Análise de Variância (ANOVA - *Analysis of Variance*) para medidas repetidas; as diferenças entre as médias foram comparadas através de análise de contraste. Após a construção do modelo foi realizada a análise de resíduos e, quando a suposição de normalidade não foi satisfeita, uma transformação logarítmica na variável foi realizada, o que foi considerado adequado para contornar esse aspecto. A transformação foi feita nas seguintes variáveis: insulina (jejum e pós prandial) e HOMA. Quando o resultado mostrou evidência da diferença significativa entre os tempos, foi realizada uma análise de contrastes a fim de verificar quais tempos diferiram significativamente. Os resultados obtidos no estudo foram expressos através das médias e desvio padrão, com os resultados individuais dos pacientes nos períodos pré e pós cirurgia. Os períodos foram comparados quanto às variáveis pelo Teste t de Student pareado. O nível de significância adotado foi de 0,05 ($\alpha = 5\%$) e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes.

4 RESULTADOS

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS

4.1.1 Avaliação do índice de massa corpórea (IMC), no pré-operatório e nos 3º e 18º meses do pós-operatório

A comparação do índice de massa corpórea (IMC) entre o pré-operatório, no 3º mês e no 18º mês do pós-operatório, estão representados na TABELA 3, através da média e desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e o p baseado na ANOVA com medidas repetidas.

TABELA 3 - COMPARAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Tempo	N	Média ± D.P.	Mínimo	Máximo	p
Pré	9	31,17 ± 2,18	29,00	34,80	0,0006
Pós 3 meses	9	28,51 ± 1,70	26,29	31,41	
Pós 18 meses	9	27,66 ± 2,51	24,03	31,56	

Os valores individuais do IMC então demonstrados no APÊNDICE 17.

Os pacientes submetidos a EOA apresentaram redução percentual do peso total de $8,4 \pm 2,9\%$ no terceiro mês do pós-operatório e de $11,1 \pm 6,2\%$ no décimo oitavo mês do pós-operatório. Os valores individuais da redução percentual do peso então demonstrados no APÊNDICE 18.

4.1.2 Variação na necessidade de medicamentos para controle do diabetes mellitus tipo 2

No pós-operatório imediato foi suspensa a insulina NPH e os pacientes foram controlados com insulina simples, conforme a necessidade. Todos os pacientes que utilizavam insulina receberam alta hospitalar sem a prescrição da mesma, e nenhum deles necessitou de insulina ao longo dos 18 meses de acompanhamento.

Em relação ao uso de hipoglicemiante oral, pôde-se observar que no 3º mês do pós-operatório todos os pacientes estavam em uso de hipoglicemiante oral, no 18º mês do pós-operatório dois pacientes mantiveram o uso de uma droga

hipoglicemiante e o paciente identificado pelo numero 1 manteve o uso de duas drogas, mas em menor dosagem. O resumo da dosagem dos medicamentos utilizados no pré-operatório, 3º e 18º meses do pós-operatório estão demonstrados na TABELA 4.

TABELA 4 - ANÁLISE DESCRITIVA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CONTROLE DO DIABETES NO PRÉ-OPERATÓRIO E NOS DOIS INSTANTES DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Período operatório	Insulina NPH	Insulina simples	Metformina	Sulfonil-uréia	Glimepirina
1	Pré	80 UI/dia	Sim	850mg 2x/dia	Não	2mg/dia
	Pós 3º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	2mg/dia
	Pós 18º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	1mg/dia
2	Pré	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não	500mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não
3	Pré	Não	Não	Não	80mg2x/dia	Não
	Pós 3º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não
4	Pré	Não	Não	850mg 2x/dia	80mg1x/dia	Não
	Pós 3º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	1mg/dia
	Pós 18º	Não	Não	850mg 2/dia	Não	Não
5	Pré	90 UI/dia	Sim	850mg 2x/dia	80mg 2x/dia	Não
	Pós 3º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	1mg/dia
	Pós 18º	Não	Não	500mg 2x/dia	Não	Não
6	Pré	60 UI/dia	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não
7	Pré	70 UI/dia	Sim	850mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não
8	Pré	80 UI/dia	Sim	850mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	1mg/dia
	Pós 18º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
9	Pré	60 UI/dia	Não	Não	Sim	Não
	Pós 3º	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não

4.1.3 Variação na necessidade de medicamentos para controle da hipertrigliceridemia

No pré-operatório seis (66,66%) pacientes utilizavam medicamentos para controle da dislipidemia e três (33,34%) não apresentavam diagnóstico prévio de

hipertrigliceridemia (pacientes 2, 8 e 9). A TABELA 5 apresenta a análise descritiva dos medicamentos utilizados para controle da hipertrigliceridemia no pré-operatório e demonstra que no 3º e 18º meses os pacientes não necessitaram de medicamentos para controle da hipertrigliceridemia.

TABELA 5 - ANÁLISE DESCRITIVA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CONTROLE DA HIPERTRIGLICERIDEMIA NO PRÉ-OPERATÓRIO E NOS DOIS INSTANTES DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Período Operatório	Sinvastatina	Genfibrozila
1	Pré	Não	600mg/dia
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não
2	Pré	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não
3	Pré	20mg/dia	Não
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não
4	Pré	40mg/dia	Não
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não
5	Pré	20mg/dia	Não
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não
6	Pré	20mg/dia	Não
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não
7	Pré	40mg/dia	Não
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não
8	Pré	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não
9	Pré	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não

4.1.4 Variação na necessidade de medicamentos para controle da hipertensão arterial sistêmica

No pré-operatório oito (88,88%) pacientes utilizavam medicamentos para controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS). No terceiro mês do pós-operatório dois (25%) pacientes não utilizavam medicação e seis (75%) diminuíram a necessidade de medicamentos para o controle da HÁS. Aos 18 meses de pós-operatório, cinco (62%) não utilizavam medicamentos para controle da HAS, sendo que três (37,5%) pacientes estão utilizando medicamentos para HÁS, porém, em menor dosagem.

A TABELA 6 apresenta a análise descritiva e o resultado da necessidade de medicamentos no controle da HAS.

TABELA 6 - ANÁLISE DESCRITIVA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO PRÉ-OPERATÓRIO E NOS DOIS INSTANTES DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Período Operatório	Valsartan	Metil-dopa	Capto-pril	Propanolol	Hidro-clorotiazida	Furosemida
1	Pré	320mg	1000mg	Não	Não	Não	Não
	Pós 3º	160mg	Não	Não	Não	Não	Não
	Pós 18º	160mg	Não	Não	Não	Não	Não
2	Pré	Não	Não	Não	Não	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não	Não	Não	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não	Não
3	Pré	320mg	Não	Não	Não	25mg	Não
	Pós 3º	80mg	Não	25mg	Não	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	25mg	Não	Não	Não
4	Pré	320mg	Não	Não	Não	25mg	Não
	Pós 3º	80mg	Não	Não	Não	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não	Não
5	Pré	Não	Sim	50mg	80mg	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não	25mg	40mg	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não	Não
6	Pré	320mg	Não	Não	80mg	Não	Não
	Pós 3º	80mg	Não	Não	Não	Não	Não
	Pós 18º	80mg	Não	Não	Não	Não	Não
7	Pré	Não	Não	50mg	Não	Não	40mg
	Pós 3º	Não	Não	Não	Não	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não	Não
8	Pré	Não	1000mg	50mg	Não	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não	50mg	Não	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não	Não
9	Pré	160mg	Não	Não	Não	Não	Não
	Pós 3º	Não	Não	Não	Não	Não	Não
	Pós 18º	Não	Não	Não	Não	Não	Não

(mg) = gramas.

4.2 RESULTADOS CIRÚRGICOS

4.2.1 Avaliação dos espécimes cirúrgicos

A TABELA 7 apresenta uma análise descritiva das variáveis morfológicas referentes à extensão total do intestino delgado encontrado durante o ato

operatório, a extensão do segmento ressecado, o peso do intestino ressecado com o mesentério correspondente e o peso do epíplon ressecado.

TABELA 7 - EXTENSÃO TOTAL DO INTESTINO DELGADO PRESENTE, PESO DOS ESPÉCIMES RESSECADOS, JEJUNO E EPÍPLON

Variável	N	Média ± D.P.	Mínimo	Máximo
Intestino total (m)	9	7,53 ± 0,83	6,20	8,80
Espécime da enterectomia (m)	9	4,53 ± 0,83	3,20	5,80
Espécime da enterectomia (g)	9	892,22 ± 273,53	590,00	1500,00
Espécime do epíplon (g)	9	431,11 ± 150,70	250,00	700,00

N = número de pacientes; **D.P.** = desvio padrão, **(m)** = metros, **(g)** = gramas.

Os valores individuais dos espécimes cirúrgicos estão representados no APÊNDICE 6.

4.2.2 Tempo operatório e permanência hospitalar

A análise descritiva das variáveis: tempo de cirurgia, permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e permanência hospitalar pós-operatória estão demonstradas no TABELA 8.

TABELA 8 - TEMPO OPERATÓRIO, PERÍODO DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E PERMANÊNCIA HOSPITALAR

Variável	N	Média ± D.P.	Mínimo	Máximo
Tempo cirúrgico (minuto)	9	104,67 ± 20,16	76	138
Terapia Intensiva (hora)	6	21,83 ± 2,23	19	25
Permanência hospitalar P.O. (dia)	9	3,22 ± 0,44	3	4

N = número de pacientes; **D.P.** = desvio padrão; P.O. = pós-operatório.

Os valores individuais relativos à tabela 8 estão apresentados no APÊNDICE 7.

4.2.3 Complicações operatórias

Durante o ato operatório não houve intercorrência, assim como no pós-operatório imediato. No 12º mês do pós-operatório um paciente apresentou hérnia incisional.

4.3 RESULTADOS LABORATORIAIS

4.3.1 Avaliação do GLP-1 no pré-operatório e no 3º mês do pós-operatório em jejum e após dieta padrão nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos

A TABELA 9 apresenta o resumo da análise descritiva da variável GLP-1, e seus respectivos p (analisados pela ANOVA), nos instantes de jejum, 30, 60, 90 e 120 minutos após dieta padrão, entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório.

Os valores individuais dos pacientes em relação às coletas para análise do GLP-1 plasmático estão representados no APÊNDICE 8.

TABELA 9 - AVALIAÇÃO DO GLP-1 EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO

Período Operatório	Coleta	N	Média ± D.P.	Mínimo	Máximo	p
Pré	Jejum	9	23,17 ± 16,36	4,02	51,82	0,0178
Pós	Jejum	9	33,96 ± 18,30	8,50	65,92	
Pré	30'	9	30,13 ± 21,18	9,18	51,54	0,0287
Pós	30'	9	39,18 ± 20,65	11,72	66,70	
Pré	60'	9	24,72 ± 13,72	5,00	46,35	0,0017
Pós	60'	9	39,25 ± 18,58	16,95	68,29	
Pré	90'	9	18,36 ± 7,48	11,58	30,00	0,0605
Pós	90'	9	27,88 ± 11,87	11,58	48,34	
Pré	120'	9	14,26 ± 10,48	1,02	36,61	<0,0001
Pós	120'	9	36,68 ± 20,40	13,12	79,07	

N= número de pacientes; D.P. = desvio padrão.

O GLP-1 foi comparado entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório, através da área sob a curva, considerando os resultados das análises realizadas por radioimunoensaio com o material coletado nos instantes de jejum e após a dieta padrão em 30, 60, 90 e 120 minutos (GRÁFICO 1).

A média com desvio padrão da área sob a curva para o pré-operatório foi de $2654,7 \pm 1436,5$ e, de $4487,5 \pm 2033,9$ para o 3º mês do pós-operatório. Houve diferença significativa entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório, sendo maior no pós-operatório com $p = 0,0009$.

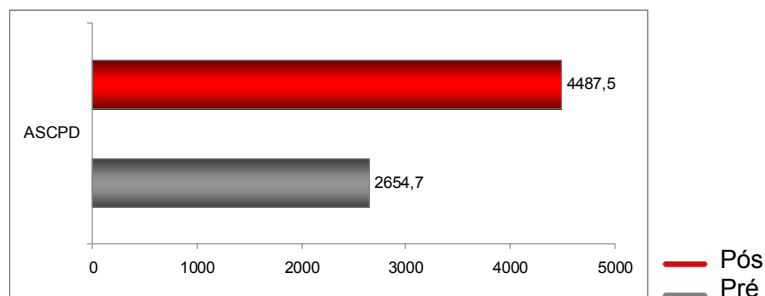


GRÁFICO 1 - ÁREA SOB A CURVA PARA VARIÁVEL GLP-1 EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO

4.3.2 Avaliação PYY no pré-operatório e no 3º mês do pós-operatório em jejum e após dieta padrão nos instantes 30, 60, 90 e 120 minutos

A TABELA 10 apresenta o resumo da análise descritiva da variável PYY, e seus respectivos p (analisados pela ANOVA), nos instantes de jejum, 30, 60, 90, 120 minutos após dieta padrão, entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório.

TABELA 10 - AVALIAÇÃO DO PYY EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO

Período operatório	Coleta	N	Média ± D.P.	Mínimo	Máximo	p
Pré	jejum	9	9,31 ± 3,95	5,00	14,95	
Pós	jejum	9	13,62 ± 7,56	5,00	29,65	0,0130
Pré	30'	9	11,04 ± 5,67	5,00	16,24	
Pós	30'	9	25,60 ± 21,40	8,36	70,74	0,0002
Pré	60'	9	13,16 ± 6,66	6,92	27,55	
Pós	60'	9	26,86 ± 18,59	15,85	75,27	<0,0001
Pré	90'	9	12,75 ± 5,09	7,35	17,61	
Pós	90'	9	30,89 ± 16,69	13,13	51,23	0,0006
Pré	120'	9	12,19 ± 4,64	5,99	17,52	
Pós	120'	9	20,18 ± 13,32	9,38	50,92	0,0027

N= número de pacientes; D.P. = desvio padrão

Os valores individuais dos pacientes em relação às coletas para análise do PYY plasmático estão representados no APÊNDICE 9.

O PYY foi comparado entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório, através da área sob a curva, considerando os resultados das análises realizadas por radioimunoensaio com o material coletado nos instantes de jejum e após a dieta padrão em 30, 60, 90 e 120 minutos (GRÁFICO 2).

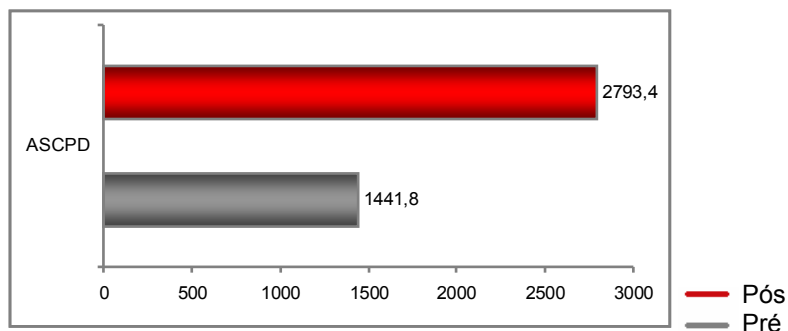


GRÁFICO 2 - ÁREA SOB A CURVA PARA VARIÁVEL PYY EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO

A média e desvio padrão da área sob a curva para o pré-operatório foi de $1441,8 \pm 612,02$ e, de $2793,4 \pm 1788,6$ para o 3º mês do pós-operatório. Houve diferença significativa entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório, sendo maior no pós-operatório com $p = 0,0146$.

4.3.3 Avaliação dos níveis de triglicerídeos em jejum e após dieta padrão entre o pré-operatório e o 3º mês pós operatório

A TABELA 11 apresenta o resumo da análise descritiva da variável triglicerídeos, e seus respectivos p (analisados pela ANOVA), nos instantes de jejum, 60, 120, 180, 240, 300, 360 minutos após dieta padrão, entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório.

Os valores individuais dos pacientes em relação às coletas para análise da trigliceridemia estão representados no APÊNDICE 10.

A trigliceridemia foi comparada entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório, através da área sob a curva, considerando os resultados das análises realizadas com o material coletado em jejum e após a dieta padrão nos instantes, 60, 120, 180, 240, 300, 360 minutos (GRÁFICO 3).

TABELA 11 - ANÁLISE DOS TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS (mg/dl) DE JEJUM E OS INSTANTES DE 60', 120', 180', 240', 300' E 360' ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO

Período operatório	Coleta	N	Média ± D.P.	Mínimo	Máximo	p
Pré	Jejum	9	167,33 ± 91,88	92,00	399,00	
Pós	Jejum	9	117,11 ± 51,09	65,00	206,00	0,0101
Pré	60'	9	195,86 ± 96,37	96,00	382,00	
Pós	60'	9	125,00 ± 58,56	66,00	210,00	0,0005
Pré	120'	9	271,33±104,49	112,00	446,00	
Pós	120'	9	159,33± 63,75	84,00	262,00	0,0001
Pré	180'	9	276,22± 83,08	131,00	412,00	
Pós	180'	9	166,88±59,04	100,00	274,00	<0,0001
Pré	240'	9	277,44± 68,62	190,00	402,00	
Pós	240'	9	146,11± 62,72	87,00	290,00	<0,0001
Pré	300'	9	242,33± 76,43	169,00	398,00	
Pós	300'	9	154,63± 78,81	77,00	277,00	<0,0001
Pré	360'	9	229,22± 72,15	113,00	363,00	
Pós	360'	9	138,22± 56,24	71,00	238,00	<0,0001

N= número de pacientes; D.P. = desvio padrão.

A média e o desvio padrão da área sob a curva para o pré-operatório foi de 88247 ± 24690 e, de 52450 ± 20340 para o 3º mês do pós-operatório. Houve diferença significativa entre o pré-operatório e o 3º mês do pós-operatório, sendo menor no pós-operatório com $p = 0,0016$.

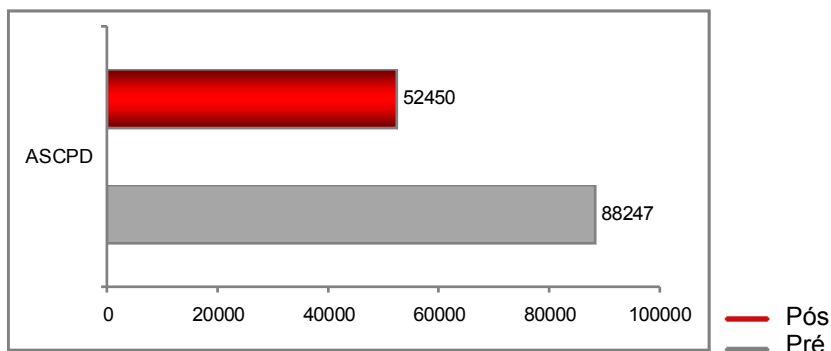


GRÁFICO 3 - ÁREA SOB A CURVA PARA VARIÁVEL TRIGLICERÍDEOS EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO

4.4 GLICEMIA E INSULINEMIA EM JEJUM E PÓS-PRANDIAL; HEMOGLOBINA GLICADA E ÍNDICE DO HOMA IR NO PRÉ-OPERATÓRIO, NO 3º E 18º MESES DE PÓS-OPERATÓRIO

Após a realização da entero-omentectomia, houve uma redução significativa (análise realizada pela ANOVA) dos níveis plasmáticos da glicemia e insulinemia de jejum, glicemia e insulinemia pós-prandial, hemoglobina glicada e o índice de HOMA IR comparando o pré-operatório e o 3º mês de pós-operatório e o pré-operatório e o 18º mês de pós-operatório. A média, desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e o p para cada variável de interesse estão representadas na TABELA 12.

TABELA 12 - ANÁLISE DA GLICEMIA E INSULINEMIA EM JEJUM, GLICEMIA E INSULINEMIA PÓS-PRANDIAL E DA HEMOGLOBINA GLICADA E DO ÍNDICE HOMA IR ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS E O 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Variável	Tempo operatório	N	Média±D.P.	Mínimo	Máximo	p
Glicemia (jejum) (mg/dl)	Pré	9	174,22±58,09	98,00	265,00	0,0027
	Pós 3º mês	9	118,33±17,28	93,00	135,00	
	Pós 18º mês	9	114,56±21,49	74,00	137,00	
Glicemia (pós-prandial) (mg/dl)	Pré	9	313,56±82,86	225,00	491,00	<0,0001
	Pós 3º mês	9	158,11±29,79	117,00	198,00	
	Pós 18º mês	9	132,89±40,26	68,00	184,00	
HbA1c %	Pré	9	10,15±1,39	8,16	12,20	<0,0001
	Pós 3º mês	9	6,76±0,85	5,80	8,20	
	Pós 18º mês	9	6,82±0,65	5,60	7,80	
Insulina (jejum) (µ U/ml)	Pré	9	35,38±34,56	10,90	120,00	0,0021
	Pós 3º mês	9	14,26±9,41	3,80	31,00	
	Pós 18º mês	9	8,04±4,52	3,10	8,20	
Insulina (pós-prandial) (µ U/ml)	Pré	9	75,19±49,63	22,60	191,00	<0,0001
	Pós 3º mês	9	46,57±23,05	11,90	79,60	
	Pós 18º mês	9	14,84±7,49	8,30	30,00	
HOMA IR	Pré	9	15,54±18,13	4,01	62,06	0,0001
	Pós 3º mês	9	4,03±2,45	1,15	7,56	
	Pós 18º mês	9	2,15±0,86	0,66	3,30	

(*) p baseado na ANOVA com medidas repetidas

Análise de contrastes:

- Glicemia (jejum): entre o pré e o pós-operatório do 3º mês (p = 0,0221); e do 18º mês (p = 0,0091);
- Glicemia (pós prandial): entre o pré e o pós-operatório do 3º mês (p = 0,0004) e do 18º mês (p <0,0001);
- HbA1c: entre o pré e o pós-operatório do 3º mês (p = 0,0003); e do 18º mês (p 0,0002);
- Insulina (jejum): entre o pré e o pós-operatório do 3º mês (p =0,0179); e do 18º mês (p = 0,0055);
- Insulina (pós prandial): entre o pré e o pós-operatório do 3º mês (p = 0,0644) e do 18º mês (p = 0,0008);
- HOMA IR: entre o pré e o pós-operatório do 3º mês (p = 0,0025) e do 18º mês (p = 0,0013).

Os valores individuais utilizados para comparar cada variável de interesse, ao longo do tempo, estão demonstrados no APÊNDICE 11 a 16.

4.5 ASPECTOS NUTRICIONAIS

Ao longo dos 18 meses de acompanhamento pós-operatório, os pacientes deste estudo apresentaram ausência de gordura fecal, avaliados pela pesquisa qualitativa (Sudam III). Duas pacientes do sexo feminino identificadas como paciente 1 e paciente 2, apresentaram hemoglobina e volume globular abaixo dos valores mínimos de referência para essas variáveis; a paciente 1 referiu não consumir carne vermelha por mudança no paladar, a paciente 2 estava há 30 dias em acompanhamento ginecológico por metrorragia funcional. Todos os pacientes apresentaram níveis séricos de vitamina B12 dentro do padrão normal, no entanto a paciente 1 foi excluída da média e desvio padrão para variável B12 por fazer reposição crônica intra-muscular dessa vitamina, sob orientação do neurologista, como parte do tratamento de neuropatia em membros inferiores.

A TABELA 13 apresenta a análise descritiva das variáveis: ferro sérico, albumina, hemoglobina, volume globular e B12.

TABELA 13 - AVALIAÇÃO DO FERRO SÉRICO, ALBUMINA, HEMOGLOBINA, VOLUME GLOBULAR E B12 NO 18º MÊS DE PÓS-OPERATÓRIO

Variável	n	Média± D.P.	Mínimo	Máximo
Albumina (g/dL)	9	4,87 ± 0,31	4,30	5,20
Ácido fólico	9	8,65 ± 2,20	5,90	12,60
B12	8	302,7± 83,36	220	482
Ferro (µg/dL)	9	75,78 ± 32,64	43,00	129,00
Hemoglobina (g/dL)	9	13,24 ± 1,46	10,40	14,40
VG (%)	9	39,43 ± 3,72	31,00	43,00

Valores de referência:

Albumina: 3,5 a 5,0 g/dL; Ácido fólico: > 5,3 ng/mL; B 12: 211 a 911 pg/mL

Ferro : 43 a 181 ug/dL; Hemoglobina: 12,5 a 16,0 g/dL; Hematócrito: 38,0 a 47%

Os valores individuais das análises de ferro sérico, albumina, hemoglobina, volume globular e B12 encontram-se no APÊNDICE 19.

5 DISCUSSÃO

O diabetes tipo 2 é a terceira causa de morte no mundo, com incidência de 7 em cada 100 pessoas. Compromete cerca de 150 milhões de pessoas no mundo e tem previsão de duplicar o número de casos até o ano de 2025 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2000). Esta pesquisa teve como objetivo o estudo dos efeitos da entero-omentectomia adaptativa na regulação do metabolismo da glicose, na liberação dos entero-hormônios intestinais e no controle da hipertrigliceridemia pós-prandial.

O aumento da prevalência do diabetes tipo 2 é paralelo ao aumento dos índices de obesidade na população. Esse processo ocorreu em um período de tempo demasiadamente curto para ser atribuído apenas a fatores genéticos. Dessa forma, é provável que, em indivíduos susceptíveis, fatores dietéticos contribuam na patogênese do diabetes tipo 2.

Progressivamente, a partir do final da década de 1990 (RANGANATH *et al.*, 1996), foi demonstrado que a presença adequada de nutrientes no intestino distal é condição regulatória importante para a percepção de alimentos, tanto para adequar o ciclo fome-saciedade, quanto para produzir as respostas metabólicas necessárias ao período que se segue à ingestão nutritiva.

O Peptídio Glucagon-símile 1 (“glucagon like peptide 1”; GLP-1) ganhou atenção dos fisiologistas pois, ao que hoje se conhece, é o mais eficiente hormônio de secreção pós-prandial com ação sacietógena, glucogenostática, insulínica (LAM; KIEFFER, 2002) e redutora da trigliceridemia pós-prandial (MEIER *et al.*, 2006). Há o reconhecimento de que, tanto em situação de obesidade (RANGANATH L.R., *et al.*, 1996) quanto de diabetes tipo 2 (LUGARI, 2002), a atenuação e lentidão da secreção desse hormônio criou perspectivas terapêuticas. Compreender, portanto, os mecanismos dessa atenuação é fundamental.

Não há diferenças na excreção de GLP-1, mas de secreção (VILSBOLL, T. *et al.*, 2003a). Técnicas cirúrgicas que levam o alimento rapidamente ao íleo elevam esse hormônio (NASLUND *et al.*, 1997) apontando para o fato de que os nutrientes, se atingirem pontos mais distais no íleo, geram produção mais satisfatória.

A secreção insatisfatória de GLP-1 é típica de obesos e de diabéticos tipo 2, e não de tipo 1, e uma refeição maior tem efeito melhor do que uma menor (VILSBOLL, T. *et al.*, 2003b).

A experiência com síndrome do intestino curto evidenciou a grande reserva funcional presente nessas situações (SANTORO *et al.*, 1994).

No final da década de 90, já havia substrato para a percepção dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Já se havia apontado o defeito da secreção de GLP-1 (RANGANATH *et al.*, 1996), assim como o efeito de jejunectomia na elevação desse hormônio (ULSHEN *et al.*, 1996), tanto quanto de outros derivados do proglucagon.

Observações clínicas, já com substratos fisiológicos, coincidiam com observações biológicas e evolucionárias (SANTORO, 2004).

5.1 ENTERO-OMENTECTOMIA ADAPTATIVA

A entero-omentectomia adaptativa (SANTORO *et al.*, 2004) foi derivada de adaptações digestivas (SANTORO 2003; SANTORO *et al.*, 2006), restaurando fisiologicamente o perfil metabólico e a resposta enteroendócrina à ingestão alimentar.

Rubino e Marescaux em 2004 referiram como fator responsável pela melhora no DM2, a exclusão duodeno-jejunal. No entanto, a manutenção do duodeno com permanência do trânsito alimentar, além de evitar deficiências de micronutrientes, não compromete os benefícios frente ao DM2, como demonstrado com a utilização do procedimento cirúrgico para tratamento da obesidade mórbida, recentemente publicado, que preserva o trânsito no duodeno e jejuno proximal. Esse procedimento não impõe obstáculos à ingestão de alimentos e nem malabsorção, evita a presença de alça excluída, e melhora a percepção de nutrientes pelo íleo, desencadeando a melhora nos níveis dos entero-hormônios (SANTORO *et al.*, 2006a, 2006b)

O atual intestino humano é altamente polimórfico em tamanho, podendo variar em comprimento entre 3 a 8 metros. Não há qualquer relato de insuficiência entérica com três metros de intestino delgado incluindo as duas porções (jejuno e íleo), com o duodeno e cólon íntegros, adicionalmente, também em trânsito. Pelo contrário, há citação de que apenas 70 cm de intestino delgado são suficientes para a nutrição oral adequada, se uma parte do íleo for preservada e o cólon estiver presente (SCOLAPIO, 2001).

Nessa casuística observou-se variabilidade entre 6,2m a 8,8m e a média foi de $7,53 \pm 0,8m$. Embora tenham sido feitas ressecções intestinais consideráveis

(4,53±83m), preservando a extensão de 40cm de jejuno e 260 cm de íleo, dezoito meses após, nenhum dos pacientes apresentava diarreia ou sinais de má absorção avaliada pelo teste do Sudam III. Além disso, todos os pacientes apresentavam-se clinicamente eutróficos e com IMC maior que 24kg/m².

Estudos recentes apontam o tecido adiposo não mais como uma forma econômica, concentrada e anidra de reserva energética, mas também como um tecido metabolicamente ativo e produtor de expressivo número de substâncias com atividade metabólica. Contudo, o tecido adiposo não deve ser visto como tecido homogêneo. Há vastíssima literatura apontando a gordura visceral, diferentemente da gordura subcutânea, como especialmente relacionada com o DM2, resistência insulínica, hipertensão arterial, dislipidemia, trombogenicidade e acidentes vasculares (TCHERNOF *et al.*, 2000; LEMIEUX, 2001; ZIEGLER *et al.*, 2001).

Entre outros, Alessi e Juhan-Vague vêm apontando, nos últimos anos, a participação da gordura do grande omento na trombogenicidade aumentada encontrada nos obesos. A substância chamada de PAI-1 (do inglês “plasminogen activator inhibitor 1” ou inibidor do fator ativador do plasminogênio 1) é produzida por adipócitos, especialmente por aqueles do omento (ALESSI *et al.*, 1997; JUHAN-VAGUE *et al.*, 1998; GOTTSCHILLING-ZELLER *et al.*, 2000).

A gordura visceral apresenta naturalmente resistência maior à insulina do que a gordura subcutânea (ALZAID *et al.*, 1994; BERGMAN *et al.*, 2001). A glicose e a insulina, que normalmente inibem a lipólise, não o fazem com eficiência na gordura visceral. Isso faz com que a gordura visceral mantenha lipólise continuamente, fornecendo ácidos graxos livres de modo mais intenso e contínuo para o sistema porta. A hipertrigliceridemia portal por mecanismos em estudo (BERGMAN *et al.*, 2001) leva ao aumento da resistência insulínica do fígado e à elevação da produção endógena de glicose, quer por glicogenólise, quer por gliconeogênese. Thorne *et al.* (2002) mostraram que, adicionando omentectomia em um procedimento bariátrico comum (banda gástrica), são observáveis melhoras no metabolismo dos pacientes. Hansen *et al.* (2006) sugeriram o uso isolado da omentectomia no tratamento do diabetes tipo 2.

A elevação dos níveis de PAI-1 está associada fortemente à resistência insulínica, hiperinsulinismo, hiperglicemia, hipertensão, hipertrigliceridemia e baixo nível de colesterol HDL. Todos esses elementos estão associados à incidência elevada de eventos aterotrombóticos, e, por isso, é difícil determinar se a elevação

de PAI-1 é uma variável com poder preditivo independente dos demais aspectos aos quais ela se associa. Entretanto, esse valor preditivo independente foi demonstrado (JUHAN-VAGUE *et al.*, 1996; THOGERSEN *et al.*, 1998), de modo que o prejuízo à fibrinólise causado pela produção exacerbada de PAI-1, isoladamente, contribui para a ocorrência de eventos aterotrombóticos.

A resistina é um hormônio produzido pelas células adiposas que atua no músculo esquelético, hepatócitos, e adipócitos, reduzindo a sensibilidade à insulina, e também está ligada ao DM2 (MCTERNAN, 2002). A redução da resistina já foi demonstrada neste modelo de entero-omentectomia adaptativa (SANTORO *et al.*, 2006).

Neste estudo, o peso do omento retirado variou de 250 a 700g sendo a média $431,11 \pm 150,70$. Além disso, pode-se considerar que a retirada de gordura visceral é incrementada através da retirada do mesentério agregado ao jejuno ressecado; neste estudo, o peso do espécime do intestino delgado e do mesentério variou de 680 a 1500 g, com média de $892,22 \pm 253,53$ g (APÊNDICE 6).

5.2 AVALIAÇÃO DO GLP-1 E PYY NO PRÉ-OPERATÓRIO E NO 3º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES 30, 60, 90 E 120 MINUTOS

O volume de uma refeição é registrado pelo trato gastrointestinal superior, enquanto os valores nutricionais são detectados em sua maior parte no intestino distal, principalmente pela liberação de entero-hormônios promotores da saciedade, entre estes o GLP-1, PYY e OXM (WOODS, 2004; CUMMINGS; OVERDUIN, 2007).

Alguns estudos têm mostrado que, incubando células exócrinas pancreáticas com GLP-1 ou *Exendin – 4*, há uma diferenciação destas para células de fenótipo endócrino (PARIS *et al.*, 2004). Zhou *et al.* (1999) demonstraram que GLP-1 ou *Exendin–4* induzem a linhagem celular acinar pancreática de ratos a se diferenciarem das originais em células das ilhotas de Langerhans. Estas células diferenciadas exibem aumento da expressão dos genes das células β e capacidade de liberar insulina.

A diferenciação em células β induzidas por GLP-1 pode se constituir em fator importante na manutenção do controle glicêmico em pacientes operados pela jejuno-omentectomia.

No presente estudo, a secreção dos entero-hormônios GLP-1 e PYY foi significativamente maior no período pós-operatório em relação ao pré-operatório e essa significância ocorreu em todos os tempos analisados (jejum, 30', 60', 90' e 120'). O GLP-1 é produzido primariamente pelas células L na região distal do intestino e cólon, onde está co-localizado com o PYY.

Nutrientes ingeridos, especialmente gordura e carboidratos, estimulam a secreção de GLP-1 indiretamente por mecanismo neuro-humoral de ativação duodenal, bem como pelo contato direto no interior do intestino distal (BRUBAKER; ANINI, 2003). Sua liberação promove múltiplas ações: promove o freio ileal, aumenta a liberação de insulina glicose-dependente, inibe a secreção do glucagon e aumenta o crescimento das células β pancreáticas (DRUCKER, 2006). O PYY, assim como o GLP-1, também é produzido principalmente pelas células L do intestino distal. É secretado no período pós-prandial proporcionalmente à carga calórica que atinge as células L do intestino distal, e os lipídios são mais efetivos que carboidratos, que por sua vez são mais efetivos que as proteínas (DEGEN *et al.*, 2005). O PYY também retarda o esvaziamento gástrico e contribui para o freio ileal (PIRONI *et al.*, 1993). Nesse sentido, a deficiência na secreção desses hormônios no intestino distal pode ser produto de absorção proximal excessiva causada pela dieta moderna, que, sendo altamente absorvível, gera pouca estimulação por nutrientes no intestino distal (SANTORO, 2003a; SANTORO *et al.*, 2006).

A elevação significativa nos níveis plasmáticos dos peptídeos GLP-1 e PYY dos pacientes submetidos à enterectomia adaptativa, em relação ao pré-operatório, é resultante da chegada mais precoce de nutrientes no intestino distal, levando ao maior estímulo das células L presentes neste segmento. Com o presente estudo demonstrou-se que a enterectomia adaptativa é eficaz na elevação dos níveis plasmáticos dos peptídeos das células L do íleo distal.

Outros procedimentos buscam estimular as células L nos segmentos mais distais e proporcionar benefícios pela elevação plasmática dos entero-hormônios, mas isso ocorre através da exclusão duodenal, aplicando modelo de cirurgia bariátrica, inspirada na técnica de Scopinaro (RUBINO *et al.*, 2004). Em 2006, Cohen publicou *bypass* gástrico para diabéticos com IMC entre 22 a 34kg/m². A interposição ileal foi proposta em 1999 por Mason, procedimento que se propõe a atingir esse mesmo mecanismo de estimulação precoce e elevação dos níveis plasmáticos de GLP-1. Mais recentemente, De Paula, *et al.* (2006) acrescentaram a

esse procedimento a gastrectomia vertical. Efeitos metabólicos favoráveis são descritos nesses procedimentos cirúrgicos que também atuam através da estimulação precoce do intestino distal e elevação nos níveis plasmáticos do GLP-1. Estas alternativas propostas na literatura são de complexidade similar às cirurgias bariátricas clássicas, e essa similaridade implica em elevados custos e seguimento nutricional de longo prazo e são conhecidas em pacientes com IMC acima de 35.

Todas as cirurgias bariátricas clássicas interferem na integridade anatômica-funcional: restringem a ingestão por estenoses ou limitação por introdução de corpo estranho, induzem malabsorção, e resultam em elevados índices de complicações, deficiências de macro e micronutrientes, vômitos e diarreias. A jejuno-omentectomia adaptativa é, do ponto de vista cirúrgico, um procedimento mais simples, uma vez que implica na realização de única entero-anastomose, mantendo a anatomia, fisiologia e a absorção dos nutrientes. Os riscos de hipoglicemia são praticamente nulos, uma vez que os hormônios sacietógenos do intestino distal são liberados somente em resposta à ingestão alimentar, conforme revisado por Cummings e Overduin (2007). Portanto, estes resultados mostram que a jejuno-omentectomia adaptativa pode se constituir em um tratamento auxiliar alternativo em pacientes diabéticos do tipo 2 de difícil controle clínico.

5.3 EFEITO DA ENTERO-OMENTECTOMIA NA TRIGLICERIDEMIA

Neste estudo foram avaliados os níveis plasmáticos de triglicerídeos em jejum e em seis instantes após a ingestão de dieta padrão.

Em 1990, Simpson et al. publicaram estudo associando lipidemia pós-prandial como importante marcador para a doença arterial coronariana. Grott et al. (1991) realizaram estudo com quarenta pacientes normolipidêmicos, dos quais vinte tinham doença coronariana e vinte pacientes não a apresentavam. Esses pacientes foram submetidos a uma refeição de alto teor lipídico e observou-se que os pacientes com doença coronariana apresentaram atraso no clearance pós-prandial das lipoproteínas em relação aos pacientes sem doença coronariana. Karpe *et al.* (1994), Cohn (1998), e Bouquist *et al.* (1999) publicaram estudos valorizando o aumento da lipidemia pós-prandial como fator importante no desenvolvimento da doença arterial coronariana.

Karpe, Hellénus e Hamsten em 1999, realizaram pesquisa analisando os

níveis pós-prandiais dos triglicerídeos em 14 pacientes com infarto do miocárdio e com níveis de triglicerídeos normais em jejum, e em 10 pacientes com infarto do miocárdio com hipertrigliceridemia em jejum. Compararam-os com 33 pacientes sem infarto do miocárdio com e sem hipertrigliceridemia. Notaram que os pacientes com infarto mantinham aumentadas as taxas de triglicerídeos pós-prandial por mais tempo, sugerindo que o *clearance* dos triglicerídeos nesses pacientes estava alterado, mantendo por mais tempo aumentada a taxa de triglicerídeos no sangue.

Milléo em 2005, demonstrou diferença significativa em relação aos níveis plasmáticos da trigliceridemia pós-prandial entre as técnicas cirúrgicas Capella e Santoro II e inferiu a superioridade da técnica de Santoro II pela preservação do piloro, que proporciona esvaziamento gástrico fisiológico e a preparação do alimento para absorção de maneira fisiológica passando por todo o tubo digestivo sem alterar etapas da digestão por preservá-lo anatômica e fisiologicamente ordenado.

Meier *et al.* (2006) demonstraram claramente que a administração exógena de GLP-1 promove grande redução da lipidemia pós-prandial. Os autores atribuíram essa redução à ação do GLP-1 em reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico e na inibição de lipólise mediada por insulina.

Este estudo mostrou que a EOA proporcionou redução significativa em todos os pacientes nos níveis da trigliceridemia durante os estados de jejum e em todos os períodos pós-prandiais. A diferença encontrada na variação da trigliceridemia em todos os instantes avaliados entre o pré-operatório e o pós-operatório demonstra a capacidade da EOA em regular a absorção e interferir no metabolismo dos triglicerídeos.

Embora a amostra de nove pacientes aqui tratados cirurgicamente seja ainda preliminar para concluir sobre o estrito controle da hipertrigliceridemia pós-prandial, algumas reflexões podem ser consideradas quando se observam os resultados obtidos com este procedimento cirúrgico em relação à hipertrigliceridemia.

No pré-operatório, 88,88% dos pacientes apresentaram sobrevalores de triglicerídeos pós-prandial, mas 50% deles encontravam-se com valores normais e 50% com valores aceitáveis para trigliceridemia de jejum, segundo as Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA,

2001). Esses dados apontam para a necessidade de novos estudos, atentando para a importância da hipertrigliceridemia pós-prandial, já que três pacientes (pacientes 2, 8 e 9) não considerados hipertrigliceridêmicos pelo parâmetro de jejum, e cinco pacientes (1,3,4,6 e 7) em tratamento clínico para hipertrigliceridemia (oito pacientes portanto) apresentaram valores acima de 200mg/dl a partir da 2ª hora do pós-prandial (APÊNDICE 10). Assim, pode-se inferir que o *clearance* pós-prandial dos triglicerídeos está alterado em 88,88%, fato este que pode contribuir para a dificuldade de controle do DM2 e suas comorbidades (não encontramos na literatura consultada um padrão de normalidade para a análise da hipertrigliceridemia pós-prandial).

Neste estudo, a análise da trigliceridemia mostrou que a EOA proporcionou redução significativa nos seus níveis durante os estados de jejum e em todos os períodos analisados após o estímulo com a dieta padrão. A diferença encontrada demonstra a capacidade da EOA em regular o metabolismo dos triglicerídeos. Durante os três primeiros meses não foi mantida a medicação para controle da hipertrigliceridemia e observou-se um controle significativo em relação à hipertrigliceridemia em jejum e pós-prandial. Dessa forma, a jejuno-omentectomia adaptativa promove melhora substancial no controle dos triglicerídeos, auxiliando no tratamento do DM2 e de suas comorbidades associadas.

5.4 COMPARAÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM, GLICEMIA PÓS-PRANDIAL, HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c) E HOMA IR ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O 3º MÊS E O 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

O diabetes tipo 2 pode ser entendido pela deficiência de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente suas funções. Geralmente leva ao quadro de hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhado de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial. As consequências do DM2 a longo prazo são alterações micro e macrovasculares que levam à disfunção e dano ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas incluem a nefropatia, com possível evolução para insuficiência renal, a retinopatia, com a possibilidade de cegueira e/ou neuropatia, com risco de pé diabético, amputações, e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual. Pessoas com diabetes apresentam risco maior de doença vascular aterosclerótica, como doença coronariana, doença arterial

periférica e doença vascular cerebral (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

Neste estudo, todos os pacientes submetidos à EOA tiveram melhora significativa em seu controle glicêmico. Observou-se melhora dos níveis de glicemia em jejum logo após o procedimento cirúrgico e a alimentação oral, levando à retirada do uso da insulina NPH na alta hospitalar em todos os seis pacientes que a utilizavam. Após alta hospitalar todos os pacientes utilizaram hipoglicemiante oral. No terceiro mês de pós-operatório, tanto a glicemia em jejum quanto a pós-prandial apresentaram melhora significativa, e cinco pacientes se beneficiaram da monoterapia, enquanto quatro pacientes faziam uso de duas drogas para controle da glicemia. No 18º mês de pós-operatório manteve-se a melhora da glicemia em jejum e pós-prandial, sendo que cinco pacientes já não utilizavam mais medicamentos para controle glicêmico, três utilizavam monoterapia e somente um paciente utilizava duas drogas para controle da glicemia. Esses fatos demonstram a efetividade da EOA na remissão e controle do diabetes.

Os dados encontrados neste estudo em relação aos níveis plasmáticos da insulina de jejum e pós-prandial no pré-operatório e ao longo do tempo avaliado demonstram melhor controle na secreção e ação da insulina, evidenciada pela redução do índice do HOMA IR sendo que uma diferença significativa foi encontrada entre o pré-operatório e o 3º mês de pós-operatório e o pré-operatório e o 18º mês de pós-operatório.

A EOA realizada nestes pacientes melhora significativamente o controle glicêmico devido aos efeitos de um maior nível plasmático dos entero-hormônios secretados pelas células L distais. Lembrando que o estímulo de GLP-1 leva à neogênese das células β , como foi demonstrado por Drucker (2006), houve resposta mais satisfatória na secreção e ação insulínica, o que resultou na redução e retirada de medicamentos para controle do diabetes ao longo dos 18 meses de acompanhamento.

O aumento de ácidos graxos livres no plasma pode induzir, em indivíduos com DM2, o agravamento da resistência periférica e queda da secreção de insulina (BODEN, 1997). A efetividade da EOA também sobre a trigliceridemia de jejum e pós-prandial, pode ter contribuído para a melhor sensibilidade à insulina e o melhor controle glicêmico de jejum e pós-prandial.

A hemoglobina glicada [sobre a qual estão baseados grandes estudos epidemiológicos como o DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1993) e o UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) é o indicador mais aceito e que melhor reflete o controle glicêmico a longo prazo, e é preditivo de comorbidades. No pré-operatório, todos os pacientes estavam em tratamento clínico para o DM2, mas o controle da A1c mostrou-se inadequado frente a essa variável, com média de $10,2 \pm 1,43\%$. No terceiro mês e no décimo oitavo mês pós-operatório a média foi $6,77 \pm 0,84\%$ e $6,82 \pm 0,65\%$ respectivamente, mostrando diferença significativa ao longo do tempo, em relação ao pré-operatório. Seis pacientes estavam dentro dos limites de normalidade e, apesar do uso de menos medicação, três pacientes apresentaram níveis significativamente inferiores ao pré-operatório.

A ação conjunta da intervenção cirúrgica através da omentectomia e jejunectomia proporciona efetivamente a melhora da ação da insulina, com redução expressiva na sua resistência, controle glicêmico de jejum e pós-prandial reafirmados pela A1c, tendo como consequência menor risco de comorbidades.

5.5 AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC) NO PRÉ-OPERATÓRIO, 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Estudos com cirurgias adotadas para o tratamento da obesidade também melhoram muito o DM2, após significativa perda de peso (PORIES, 2004). Entretanto, o retorno à glicemia normal e níveis normais de triglicerídeos são observados logo nos primeiros dias após a cirurgia, sugerindo que a perda de peso não pode explicar inteiramente por que a cirurgia melhora o diabetes. Efeitos relacionados aos entero-hormônios, PYY, GLP-1 e suas ações sobre o Sistema Nervoso Central e o aparelho digestório aparecem como sendo responsáveis pela melhora do controle do metabolismo da glicose (SCHWARTZ; WOODS, 2000; SCHWARTZ; MORTON, 2002; FARILLA *et al.*, 2003).

O DM2 pode ser causado pela pobre sinalização dos nutrientes ingeridos em face ao refinamento e pré-digestão da dieta moderna, que é rapidamente absorvida no trato digestivo proximal. Pacientes diabéticos tipo 2, obesos e não obesos, têm resposta neuroendócrina atenuada à ingestão alimentar, com alterações nos perfis de secreção dos entero-hormônios (CUMMINGS; OVERDUIM, 2007). Conseqüentemente, a elevação nos níveis plasmáticos dos hormônios intestinais é

uma opção de tratamento atrativa para os diabéticos do tipo 2, com sobrepeso e obesidade grau I, que estão excluídos de indicação de cirurgia bariátrica.

O presente estudo contemplou a inclusão de pacientes diabéticos do tipo 2 com IMC entre 28 e 35 kg/m² (TABELA 3) que estão excluídos da indicação da cirurgia bariátrica por se tratar de sobre-peso e obesidade grau I. Para esses pacientes o objetivo é o tratamento do DM2 e não a redução do peso.

Um procedimento cirúrgico proposto para tratamento do DM2 não pode ser o mesmo procedimento utilizado no tratamento para obesidade grau II e III. Esses procedimentos são bem conhecidos no tratamento cirúrgico do obeso diabético.

Os mecanismos das cirurgias bariátricas visam ao emagrecimento destes pacientes através de restrições mecânicas e disabsorção pela exclusão do duodeno. Essas estratégias sabidamente levam à perda de peso, mas apresentam efeitos colaterais e suas conseqüências são pouco conhecidas em pacientes com o IMC abaixo de 35kg/m². Nesta casuística foi observada redução do IMC no 3º mês de pós-operatório de 8,4±2,9% e no 18º mês de 11,1±6,2% (APÊNDICE 17). Nenhum dos pacientes apresentou redução no IMC de maneira expressiva, sendo observada modesta perda de peso sustentada no período de acompanhamento. A avaliação nutricional foi realizada aos 18 meses de pós-operatório através da análise de albumina, B12, ferro sérico, hemoglobina e volume globular. Sete pacientes apresentaram-se dentro dos parâmetros da normalidade para todas as análises. Uma paciente apresentou deficiência de ferro sérico e anemia por apresentar metrorragia funcional durante o período de acompanhamento e outra paciente também apresentou deficiência de ferro sérico e anemia por alteração na dieta alimentar resultante de intolerância à carne vermelha. Ambas, porém, apresentaram os demais parâmetros dentro da normalidade e, após orientação e tratamento clínico, apresentaram controle da anemia. Aos dezoito meses de pós-operatório todos os pacientes não apresentaram sinais clínicos de desnutrição e a pesquisa qualitativa de gordura fecal foi negativa.

A EOA, por manter o duodeno, segmento do jejuno e o íleo alinhados anatomicamente, preservam as funções do tubo digestório sem os inconvenientes de desnutrição e a necessidade de suplementação vitamínica, e com ausência de esteatorréia. Esses dados, além de demonstrarem a condição nutricional adequada dos pacientes, ainda evidenciam melhora do DM2 e das comorbidades associadas em detrimento de modesta perda de peso.

5.6 NECESSIDADE DE MEDICAMENTOS PARA CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Estudos epidemiológicos indicam que indivíduos diabéticos com hipertensão têm risco aumentado de doenças cardiovasculares, insuficiência renal e retinopatia. No UKPDS, a cada aumento de 10 mm na pressão sanguínea sistólica foi associado um risco de doenças coronarianas e arteriais 15% maior. A hipertensão sistólica e diastólica acentuam a progressão da nefropatia do diabetes e o gerenciamento de anti-hipertensivos agressivos aumentam os índices de queda da taxa de filtração glomerular (UKPDS, 1998).

A EOA foi efetiva no controle da HAS; no 18º mês de pós-operatório, dos oito pacientes que apresentavam HAS, cinco não mais utilizavam medicamentos para controle dessa comorbidade e três pacientes apresentavam controle da HAS utilizando menor dosagem medicamentosa. A remissão e o melhor controle da HAS nesses pacientes podem ser atribuídos à correção da hiperinsulinemia demonstrado nesse estudo, à possível melhora da atividade do sistema nervoso simpático e à menor reabsorção tubular de sódio. De Fronzo e Ferranini, (1991) relataram que a hiperinsulinemia provoca aumento da atividade do sistema nervoso simpático e da reabsorção tubular de sódio.

5.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos resultados estimulantes, cabe um alerta: o diabetes tipo 2 não é uma doença homogênea e há variantes genéticas. Provavelmente, teremos de avaliar futuramente a ação das estratégias cirúrgicas diante dessas variações, em especial diante dos polimorfismos do TCF7L2 (ANDREW, 2007).

É provável que percebamos uma ação mais eficaz nesta ou naquela variante e isso influencie as indicações cirúrgicas. Alenta-nos, entretanto, que os resultados globais das ações cirúrgicas (que levam mais nutrientes para serem absorvidos no íleo, por diferentes técnicas) são excelentes, em geral superiores a 90% de remissão, independentemente dessas variações genéticas, posto que os procedimentos cirúrgicos voltados para o DM2 ainda não foram adequadamente testados em randomização mendeliana com as variantes genéticas em questão.

Este procedimento, jejuno-omentectomia adaptativa, além de ser uma solução fisiológica para doenças metabólicas, é seguro, fácil e tem custos baixos. Outras operações para tratamento do DM2, descritas na literatura, são de complexidade similar às cirurgias bariátricas clássicas; essa similaridade implica em elevados custos e seguimento nutricional de longo prazo. Novas filas com duração de décadas possivelmente surgirão. Apenas procedimentos simples podem abater custos ao invés de ampliá-los.

Os resultados são ainda preliminares de uma amostra pequena, mas este estudo de médio prazo experimentou e comprovou o que se supunha teoricamente: a chegada de alimentos mais rapidamente ao íleo, resultou em melhora substancial no controle glicêmico e no perfil lipídico dos pacientes e em benefício sobre o tratamento da hipertensão arterial sistêmica nesta amostra.

Através de novos estudos e do acompanhamento a longo prazo pretende-se refinar as indicações determinando qual o melhor perfil clínico e metabólico do paciente, a melhor faixa etária e o melhor momento para a indicação cirúrgica.

6 CONCLUSÃO

A avaliação do impacto da jejuno-omentectomia adaptativa no terceiro mês de pós-operatório em relação ao pré-operatório demonstrou que é eficaz em:

1. elevar os níveis de GLP-1 em jejum e após ingestão da dieta padronizada em 30, 60, 90 e 120 minutos;
2. elevar os níveis de PYY em jejum e após ingestão da dieta padronizada em 30, 60, 90 e 120 minutos;
3. reduzir o nível plasmático de triglicerídeos em jejum e após ingestão da dieta padronizada nos instantes de 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos no terceiro mês do pós-operatório em relação ao pré-operatório.

A avaliação do impacto da jejuno-omentectomia adaptativa, no pré-operatório e no terceiro e décimo oitavo mês de pós-operatório demonstrou que é eficaz na redução:

1. do nível plasmático da glicemia de jejum e pós-prandial;
2. do nível plasmático da hemoglobina glicada;
3. da resistência insulínica, avaliado pelo índice HOMA IR;
4. do IMC;
5. da necessidade de medicamentos para controle do DM2, hipertensão arterial sistêmica e hipertrigliceridemia.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, C.R. *et al.* The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY₍₃₋₃₆₎ and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. **Brain Res.**, San Diego, v. 1044, p. 127–131, 2005.
- ADAMI, G. *et al.* Long-term effect of biliopancreatic diversion on blood pressure in hypertensive obese patients. **Am. J. Hypertens.**, New York, v. 18, p. 780-784, 2005.
- ADAMS, S.H. *et al.* Effects of peptide YY_[3-36] on short-term food intake in mice are not affected by prevailing plasma ghrelin levels. **Endocrinology**, Baltimore, v. 145, p. 4967–4975, 2004.
- ARRIBAS, A.D. *et al.* Effect of vertical banded gastroplasty on hypertension, diabetes and dyslipidemia. **Obes. Surg.**, London, v. 12, p. 319-323, 2002.
- ASTRUP, A.; FINER, N. Redefining type 2 diabetes: ‘diabesity’ or ‘obesity dependent diabetes mellitus’? **Obes. Rev.**, Frederiksberg, v. 1, p. 57–59, 2000.
- BAGGIO, L.L. *et al.* Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 127, p. 546–558, 2004.
- BALLANTYNE, G.H. Peptide YY₍₁₋₃₆₎ and Peptide YY₍₃₋₃₆₎: Part I. Distribution, release and actions. **Obes. Surg.**, London, v. 16, p. 651-658, 2006.
- BATTERHAM, R.L. *et al.* Gut hormone PYY₍₃₋₃₆₎ physiologically inhibits food intake. **Nature**, London, v. 418, p. 650–654, 2002.
- BATTERHAM, R.L.; BLOOM, S.R. The Gut Hormone Peptide YY regulates appetite. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, New York, n. 994, p. 162-168, 2003.
- BATTERHAM, R.L. *et al.* Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY₃₋₃₆. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 349, p. 941–948, 2003.
- BERGMAN, R.N. *et al.* Central role of adipocyte in the metabolic syndrome. **J. Investig. Med.**, London, v. 49, p. 119-126, 2001.
- BERGMAN, R.N.; FINEGOOD, D.T.; KAHN, S.E. The evolution of b-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. **Eur. J. Clin. Invest.**, Dresden, v. 32, p. 35-45, 2002.
- BLACKBURN, P. *et al.* Contribution of visceral adiposity to the exaggerated postprandial lipemia of men with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 26, p. 3303–3309, 2003.
- BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. **Diabetes**, Los Angeles, v. 46, p. 3–10, 1997.

BOMAM,L; ERICSON, M . Lipoprotein A levels after intestinal bypass operation for morbid obesity. **Obes. Surg.**, London, v. 7, p.125-127, 1997.

BONORA, E. *et al.* Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 23, p. 57-63, 2000.

BRAY, G.A.; CHAMPANGNE, C.M. Obesity and the metabolic syndrome: implications for dietetics practitioners. **J. Am. Diet Assoc.**, Chicago, v. 104, p. 86-89, 2004.

BRUBAKER, P.L.; ANINI, Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagons like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, Ottawa, v. 81, p. 1005-1012, 2003.

BRY, L.; CHEN, P. C.; SACKS, D. B. Effects of haemoglobin variants and chemically modified derivates on assay for glycohemoglobin. **Clin. Chem.**, Washington, v. 47, p. 153-163, 2001.

BUCHWALD, H. Overview of bariatric surgery. **J. Am. Coll. Surg.**, Chicago, v. 194, p. 367-375, 2002.

BUCHWALD, H. *et al.* Bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis. **JAMA**, Chicago, v. 292, p. 1724-1737, 2004.

BUFFINGTON, C.K.; COWAN, G.S.; SMITH, H. Significant changes in the lipid-lipoprotein status of premenopausal morbidly obese females following gastric bypass surgery. **Obes. Surg.**, London, v. 4, p. 328-335, 1994.

CAPELLA, J.F.; CAPELLA, R.F. Gastro-gastric fistulas and marginal ulcers in gastric bypass procedures for weight reduction. **Obes. Surg.**, London, v. 9, p. 22-27, 1999.

CAREY, P.E. *et al.* Direct assessment of muscle glycogen storage after mixed meals in normal and type 2 diabetic subjects. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 284, p. E688– E694, 2003.

CARNEIRO, G. *et al.* Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 49, p. 306-311, 2003.

CERASI E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? **Diabetologia**, Bristol, v. 38, p. 992–997, 1995.

CHAN, J.M. *et al.* Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 17, p.961–969, 1994.

CHELIKANI, P.K. *et al.* Daily, intermittent intravenous infusion of peptide YY(3-36) reduces daily food intake and adiposity in rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, Bethesda, v. 290, p. R298–R305, 2006.

CHERRINGTON, A.D. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. **Diabetes**, Los Angeles, v. 48, p. 1198–1214, 1999.

CHIASSON, J.L. *et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. **JAMA**, Chicago, v. 290, p. 486–494, 2003.

CHRISTOU, N.V. *et al.* Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 240, p. 416–424, 2004.

COHEN, M.A. *et al.* Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 88, p. 4696–4701, 2006.

COHN, J.S. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. **Can. J. Cardiol.**, Oakville, v.14, suppl. B, p.18B–27B, 1998.

COLDITZ, G.A. *et al.* Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.122, p. 481–486, 1995.

COUTINHO, M. *et al.* The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 124 years. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 22, p. 233–240, 1999.

CUMMINGS, D.E.; OVERDUIN, J.; FOSTER-SCHUBERT, K.E. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 89, p. 2608–2615, 2004.

CUMMINGS D.E.; OVERDUIN J. Gastrointestinal regulation of food intake. **J. Clin. Invest.**, Michigan, v. 117, p. 13–23, 2007.

DCCT RESEARCH GROUP. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 329, p. 977–986, 1993.

DE FRONZO, R.A. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. **Diabetes**, Los Angeles, v. 37, p. 667–887, 1988.

DE FRONZO, R.A.; FERRANINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 14, p. 173–194, 1991.

DE FRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. **Diabetes**, Los Angeles, v. 5, p. 177–269, 1997.

DE FRONZO, R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 88, p. 787–835, 2004.

DE PAULA, A.I. *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition - pilot study of a new operation. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, New York, v.2, p.464-467, 2006.

DEGEN, L. *et al.* Effect of peptide YY₃₋₃₆ on food intake in humans. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 129, p. 1430-1436, 2005.

DONAHEY, J.C. *et al.* Intraventricular GLP-1 reduces shortbut not long-term food intake or body weight in lean and obese rats. **Brain Res.**, St. Louis, v. 779, p. 75-83, 1998.

DOYLE, M.E.; EGAN, J.M. Glucagon-like peptide-1. **Recent. Prog. Horm. Res.**, Chevy Chase, v. 56, p. 377-99, 2001.

DRUCKER, D.J. Glucagon-like peptides. **Diabetes**, Los Angeles, v. 47, p. 159-169, 1998.

DRUCKER, D.J. The biology of incretin hormones. **Cell Metab.**, Cambridge, v. 3, p. 153-165, 2006.

EVERHART, J.E. *et al.* Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. **Diabetes**, Los Angeles, v. 41, p. 235-240, 1992.

FARILLA, L. *et al.* Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. **Endocrinology**, Baltimore, v. 144, p. 5149-5158, 2003.

FERCHAK, C.V.; MENEHINI, L.F. Obesity, bariatric surgery and type 2 diabetes - a systematic review. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, Hoboken, v. 20, p. 438-45, 2003.

FOBI, M.A.L. *et al.* Gastric bypass operation for obesity. **World J. Surg.**, New York, v.22, p.925-935, 1998.

FONSECA, V. *et al.* Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. **Endocr. Rev.**, Chevy Chase, v. 25, p. 153-175, 2004.

FONTBONNE, A. *et al.* Hypertriglyceridaemia as a risk factor for coronary heart disease, 11 yr follow up, of the Paris prospective study. **Diabetologia**, Bristol, v. 32, p. 300-304, 1989.

GARRIDO JÚNIOR, A. B. *et al.* Derivações gastrojejunais. In: GARRIDO JÚNIOR, A.B. (Ed.). **Cirurgia da obesidade**. São Paulo: Atheneu, 2002. v.1, p. 155-161.

GAUTIER, J.F. *et al.* Evaluation of abdominal fat distribution in noninsulin-dependent diabetes mellitus: relationship to insulin resistance. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 83, p. 1306-1311, 1988.

GERICH, J.E. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 163, p. 1306-1316, 2003.

GELONEZE, B.; PAREJA, J. C. Cirurgia bariátrica cura a síndrome metabólica? **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 50, p. 400-407, 2006.

GELONEZE B. *et al.* The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, Amsterdam, v. 72, p 219-220, 2006

GRILL V. A comparison of brain glucose metabolism in diabetes as measured by positron emission tomography or by arteriovenous techniques. **Ann. Med.**, Philadelphia, v. 22, p. 171–175, 1990.

GROSS, J.L.; FERREIRA, S.R.G.; OLIVEIRA, J.E. Glicemia pós-prandial. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 47, p. 728-738, 2003.

GUMBINER, B.; BATTIWALLA, M. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a treatment challenge. **Endocrinologist**, West Linn, v. 12, p. 23-28, 2002.

GUTZWILLER, J.P. *et al.* Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. **Gut**, London, v. 44, p. 81–86, 1999.

HAGAN, M.M. Peptide YY: a key mediator of orexigenic behavior. **Peptides**, Baton Rouge, v. 23, p. 377–382, 2002.

HALKES, C.J. *et al.* Postprandial increase of complement component 3 in normolipidemic patients with coronary artery disease: effects of expanded-dose simvastatin. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, Hagerstown, v. 21, p. 1526–1530, 2001.

HANEFELD, M. *et al.* Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11 year follow up. **Diabetologia**, Bristol, v. 39, p.1577–1583, 1996.

HANS, J. *et al.* Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 290, p. E67–E77, 2006.

HANSEN, B.C.; BODKIN, N.H. Heterogeneity of insulin responses: phases leading to type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus in the rhesus monkey. **Diabetologia**, Bristol, v. 29, p. 713–719, 1986.

HARRIS, M.I. Impaired glucose tolerance in the US population. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 12, p. 464-474, 1989.

HOLST, J.J.; GROMADA, J.; NAUCK, M.A. The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. **Diabetologia**, Bristol, v. 40, p. 984–986, 1997.

HOTAMISLIGIL, G.S.; SHARGILL, N.S.; SPIEGELMAN, B.M. Adipose expression of TNF- α : direct role in obesity linked insulin resistance. **Science**, Washington, v. 259, p. 87-91, 1993.

HOTAMISLIGIL, G.S.; SPIEGELMAN, B.M. Tumour necrosis factor- α : a key component of the obesity-diabetes link. **Diabetes**, Los Angeles, v. 43, p 1271–1278, 1994.

JUHAN-VAGUE, I.; ALESSI, M.C. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. **Thromb. Haemost.**, Baltimore, v. 78, p. 656-660, 1996.

JUHAN-VAGUE, I. *et al.* Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. **Circulation**, Dallas, v. 98, p.2241-2247, 1998.

KANATANI, A. *et al.* Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient, and Y5 receptor-deficient mice. **Endocrinology**, Baltimore, v. 141, p. 1011–1016, 2000.

KARPE, F. *et al.* Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, Limerick, v.106, p.83-97, 1994.

KARPE, F.; HELLÉNIUS, M.; HAMSTEN, A. Differences in postprandial concentrations of very-low-density lipoprotein and chylomicron remnants between normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic men with and without coronary heart disease. **Metabolism**, Dulluth, v. 48, p. 301-307, 1999.

KASTIN, A.J.; AKERSTROM, V.; PAN, W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP- 1) with the blood-brain barrier. **J. Mol. Neurosci.**, Totowa, v. 18, p. 7-14, 2002.

KIM, B. *et al.* Peptide YY Is Secreted after Oral Glucose Administration in a Gender-Specific Manner. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 90, p. 6665–6671, 2005.

KINZIG, K.P.; D'ALESSIO, D.A.; SEELEY, R.J. The diverse roles of specific GLP-1 receptors in the control of food intake and the response to visceral illness. **J. Neurosci.**, Cambridge, v. 22, p. 10470–10476, 2002.

KRAEGEN, E.W.; COONEY, G.J.; TOMPSON, A.L. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance -hyperinsulinemia. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, Heildelberg, v. 109, p. S516-S526, 2001.

KRAUSS, R.M.; SIRI, P.W. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.32, p.405-415, 2004.

KREYMANN, B. *et al.* Glucagon-like peptide-1 [7-36]: a physiological incretin in man. **Lancet**, London, v. 5, p. 1300–1304, 1987.

LAAKSO, M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J. Diabetes Complic.**, Dallas, v. 11, p. 137–141, 1997.

LAM, N.T.; KIEFFER, T.J. The multifaceted potential of glucagon-like peptide-1 as a therapeutic agent. **Minerva Endocrinol.**, Torino, v. 27, p. 79-93, 2002.

LARSSON, B.; BJORNTORP, P.; TIBBLIN, G. The health consequences of obesity. **Int. J. Obes.**, Basingstoke, v. 5, p. 97–116, 1981.

LEHMANN, J.M. *et al.* An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). **J. Biol. Chem.**, Bethesda, v. 270, p. 12953–12956, 1995.

LEITE, M.A.M.; RODRIGUES, M.P.F. Procedimentos cirúrgicos, introdução histórica. In: GARRIDO JÚNIOR, A.B. (Ed.). **Cirurgia da obesidade**. São Paulo: Atheneu, 2002. v.1, p.141-147.

LEMIEUX, S. Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. **Can. J. Appl. Physiol.**, Ottawa, v. 26, p. 273-290, 2001.

LEONARD, W.R.; ROBERTSON, M.L. Evolutionary perspectives on human nutrition: The influence of brain and body size on diet and metabolism. **Am. J. Hum. Biol.** New York, v.6, p.77-88, 1994,

LIN, H.C.; TAYLOR, I.L. Release of peptide YY by fat in the proximal but not distal gut depends on an atropine-sensitive cholinergic pathway. **Regul. Pept.**, Bochum, v. 117, p. 73–76, 2004.

LUGARI, R. *et al.* Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes. **Horm. Metab. Res.**, Düsseldorf, v. 34, p. 150-154, 2002.

MALERBI, D.; FRANCO, L. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 Yr. **Diabetes Care**, Indianápolis, v. 15, p. 1509-1516, 1992.

MALLOY, M.J.; KANE, J.P. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. **Adv. Intern. Med.**, Chicago, v.47, p.111-136, 2001.

MANDARINO, L. *et al.* Regulation of muscle glucose uptake in vivo. In: JEFFERSON, L.S.; CHERRINGTON, A.D. (Ed.). **Handbook of physiology: the endocrine system**, vol. II The endocrine pancreas and regulation of metabolism. Oxford: Oxford University Press, 2001. p. 803–848.

MASON, E.E.; ITO, C. Gastric bypass in obesity. **Obes. Res.**, Balton, v. 4, p. 316-319, 1996.

MATTHEWS, D. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, Bristol, v. 28, p. 412-419, 1985.

MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo v. 4, p. 410-421, 2003.

MCTERNAN, C.L. *et al.* Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. **Lancet**, London, v. 359, n. 9300, p. 46-47, 2002.

MEIER, J.J. *et al.* Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 88, p. 2719-2725, 2003.

MEIER, J.J.; GALLWITZ, B.; NAUCK, M.A. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide: potential applications in type 2 diabetes mellitus. **BioDrugs**, Yardley, v. 17, p. 93-102, 2003.

MEIER, J.J. *et al.* Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. **Diabetologia**, Bristol, v. 49, p. 452–458, 2006.

MEYER, C. *et al.* Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 282, p. E419–E427, 2002.

MEYER, C. *et al.* Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 287, p. E1049– E1056, 2004.

MILLÉO, F. Q. **Estudo comparativo do efeito de técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade, Capella e Santoro II, sobre o peso, IMC e trigliceridemia periférica.** 83 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

MITRAKOU, A. *et al.* Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism in postprandial hyperglycemia in NIDDM. **Diabetes**, Los Angeles, v. 39, p. 1381–1390, 1990.

MOKDAD, A.H. *et al.* Prevalence of obesity, diabetes, and obesity related health risk factors, 2001. **JAMA**, Chicago, v. 289, p. 76–79, 2003.

MORAN, T.H. *et al.* Peptide YY(3-36) inhibits gastric emptying and produces acute reductions in food intake in rhesus monkeys. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, Bethesda, v. 288, p.R384–R388, 2005.

NASLUND, E. *et al.* Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejuno ileal bypass for massive obesity. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, Basingstoke, v. 48, p. 387-392, 1997.

NASLUND, E. *et al.* Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, Basingstoke, v. 23, p. 304–311, 1999.

NAUCK, M.A. *et al.* Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagons like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 76, p. 912–917, 1993.

NAUCK, M.A. *et al.* Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. **Am. J. Physiol.**, New Haven, v. 273, p. E981-E988, 1997.

NEEL, J.V. Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by process. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 14, p. 353-362, 1962.

NOYA, G. *et al.* Biliopancreatic diversion preserving the stomach and pylorus in the treatment of hypercholesterolemia and diabetes type II: results in the first 10 cases. **Obes. Surg.**, London, v. 8, p. 67-72, 1998.

OLEFSKY, J.M.; KOLTERMAN, O.G. Mechanisms of insulin resistance in obesity and non-insulin-dependent (type II) diabetes. **Am. J. Med.**, New York, v. 70, p. 151-68, 1981.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO, Geneva. 2000.

ORSKOV, C.; WETTERGREN, A.; HOLST, J.J. Biological effects and metabolic rates of glucagons like peptide-1 7-36 amide and glucagons like peptide-1₇₋₃₇ in healthy subjects are indistinguishable. **Diabetes**, Los Angeles, v. 42, p. 658-661, 1993.

PERRIELLO, G. *et al.* Contribution of obesity to insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 80, p. 2464-2469, 1995a

PERRIELLO, G. *et al.* Non-esterified fatty acids in non-insulin-dependent diabetes: a critical update. **Diabetes**, Los Angeles, v. 9, p. 91-106, 1995b.

PICKUP, J.C.; WILLIAMS, G. **Textbook of diabetes**. 3rd.ed. London: Blackwell Scientific, 2002.

PIRONI, L. *et al.* Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 105, p. 733-739, 1993.

POLONSKY, K.S.; STURIS, J.; BELL, G.I. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 334, p. 777-783, 1996.

POLYZOGOPOLOU, E.V. *et al.* Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. **Diabetes**, Los Angeles, v. 52, p. 1098-103, 2003.

PORIES, W.J. *et al.* Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 55, p. 582-585S, 1992.

PORIES, W.J. Diabetes: the evolution of a new paradigm. **Ann. Surg.**, 239(1):12-3, 2004 Jan.

POSICIONAMENTO OFICIAL 2004. A importância da hemoglobina glicada (A1c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais. Disponível em:< <http://www.sbpc.org.br>>. Acesso: em 16/01/2007.

RAMIREZ, M.E. *et al.* Evidence for sex steroid inhibition of lipoprotein lipase in men: comparison of abdominal and femoral adipose tissue. **Metabolism**, Dulluth, v. 46, p. 179–185, 1997.

RANGANATH, L.R. *et al.* Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? **Gut**, London, v. 38, p. 916-919, 1996.

REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, Los Angeles, v. 37, p. 1595–1607, 1988.

REAVEN, G.M. *et al.* Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 hours in patients with NIDDM. **Diabetes**, Los Angeles, v. 37, p. 1020–1024, 1988.

REAVEN, G.M.; LITHELL, H.; LANDSBERG, L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 334, p. 374-381, 1996.

REUSCH, J.E. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 90, p. 19-26, 2002.

ROHLFING, C.L. *et al.* Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 25, p. 275-278, 2002.

RUBENSTEIN, A.H. *et al.* D. Secretion of proinsulin, C-peptide by pancreatic beta cells and its circulation in blood. **Nature**, London, v. 224, p. 697-699, 1969.

RUBINO, F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. **Curr. Op. Clin. Nutr. Metab. Care**, New York, v. 9, p. 497-507, 2006.

RUBINO, F.; MARESCAUX, J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 239, p.1–11, 2004.

SACKS, D.B. Carbohydrate. In: BURTIS, C. A; ASHWOOD, E. R. (Ed.). **Tietz textbook of clinical chemistry**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p.750-808.

SANTORO, S. Relações entre o comprimento do intestino e a obesidade. hipótese: a síndrome do intestino longo. **Einstein**, São Paulo, v.1, p.63-4, 2003a.

SANTORO, S. *et al.* Adaptação digestiva: Uma nova proposta cirúrgica para tratar obesidade com base em fisiologia e evolução. **Einstein**, São Paulo, v.1, p.99-104, 2003b.

SANTORO, S. *et al.* Laparoscopic adaptative gastro-omentectomy as an early procedure to treat and prevent the progress of obesity - evolutionary and physiological support. **Rev. Bras. Videoc.**, São Paulo, v.1, p.1-7, 2003c.

SANTORO, S. *et al.* Digestive adaptation with intestinal reserve: a new surgical proposal for morbid obesity. **Rev. Bras. Videoc.** São Paulo, v.2, p.1-9, 2004a.

SANTORO, S. *et al.* Preliminary report: physiological and evolutionary basis of a surgical proposal to help treatment of type 2 diabetes: adaptive entero-omentectomy. report of initial two cases. **Einstein**, São Paulo, v. 2, p. 193-198, 2004b.

SANTORO, S. *et al.* Digestive Adaptation with Intestinal reserve: A neuroendocrine-based procedure for morbid. **Obes. Surg.**, London, v. 16, p. 1371-1379, 2006a.

SANTORO, S. *et al.* Preliminary results of digestive adaptation: a new surgical proposal to treat obesity based in physiology and evolution. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 124, p. 192-197, 2006b.

SCHWARTZ, M.W. *et al.* Central nervous system control of food intake. **Nature**, London, v. 404, p. 661– 671, 2000.

SCHWARTZ, M.W.; MORTON, G.J. Obesity: keeping hunger at bay. **Nature**, London, v. 418, p. 595–597, 2002.

SCOLAPIO, J.S. Treatment of short-bowel syndrome. **Curr.Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, New York, v. 4, n.6, p.557-560, 2001.

SCOTT, V. *et al.* Intravenous peptide YY3-36 and Y2 receptor antagonism in the rat: effects on feeding behaviour. **J. Neuroendocrinol.**, London, v. 17, p. 452–457, 2005.

SCROCCHI, L.A. *et al.* Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. **Nat. Med.**, London, v. 2, p. 1254–1258, 1996.

SERRANO-RIOS, M. Relationship between obesity and the increased risk of major complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. **Eur. J. Clin. Invest.**, Dresden, v. 28, p. 14-18, 1998.

SIMPSON, H.S. *et al.* Postprandial lipemia , fenobrate and coronary artery disease. **Atherosclerosis**, Limerick, v.85, p.193-202, 1990.

SINGHAL, P. *et al.* Regulation of endogenous glucose production after a mixed meal in type 2 diabetes. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 283, p. E275–E283, 2002.

SJOSTROM, L. *et al.* Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 351, p. 2283-2293, 2004.

SJOSTROM, L.V. Mortality of severely obese subjects. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 55, p. 516S, 1992.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo, 2001. Disponível em:

http://dtr2004.saude.gov.br/dab/hipertensaodiabetes/documentos/publicacoes/diretriz_correta.pdf. Acesso em: 16/01/ 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso brasileiro sobre diabetes 2002**: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003.

STEPPAN, C.M. *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, London, v. 409, p. 307-312, 2002.

STEVENS, C.E.; HUME, I.D. **Comparative physiology of the vertebrate digestive system**. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.

SYVANNE, M.; TASKINEN, M.R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in NIDDM. **Lancet**, London, v. 350, p. 20–23, 1997.

TALSANIA, T. *et al.* Peripheral exendin-4 and peptide YY(3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. **Endocrinology**, Baltimore, v. 146, p. 3748–3756, 2005.

TASKINEN, M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. **Diabetologia**, Bristol, v. 46, p. 733-749, 2003.

TCHERNOF, A. *et al.* The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 19, p. 629–637, 1996.

TCHERNOF, A.; DESPRES, J.P. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. **Horm. Metab. Res.**, Dusseldorf, v.32, p. 526-536, 2000.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 329, p. 977–986, 1993.

THOGERSEN, A.M. *et al.* High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. **Circulation**, Dallas, v. 98, p.2241-2247, 1998.

THORNE, A. *et al.* . A pilot study of long- term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, Basingstoke, v.26, p.193-199, 2002.

TOFT-NIELSEN, M.B.; MADSBAD, S.; HOLST, J.J. Continuous subcutaneous infusion of glucagon- like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 22, p. 1137–1143, 1999.

TSCHOP, M.; SMILEY, D.L.; HEIMAN, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**, London, v. 407, p. 908–913, 2000.

TSCHOP, M. *et al.* Physiology: does gut hormone PYY_{3–36} decrease food intake in rodents? **Nature**, London, v. 430, p.1 p following 165; discussion 2 p following 165, 2004.

TUOMILEHTO, J. A glucose tolerance test is important for clinical practice. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 25, p. 1880-1882, 2002.

TURNER, R.C. *et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study. (UKPDS-23). **Br. Med. J.**, London, v. 316, p. 823–828, 1998.

TURTON, M.D. *et al.* A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. **Nature**, London, v. 379, p. 69–72, 1996.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **Lancet**, London, v. 352, p. 837-853, 1998.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. **BMJ**, London, v. 317, p. 703–713, 1998.

ULSHEN, M.H. *et al.* Increased ileal proglucagon expression after jejunectomy is not suppressed by inhibition of bowel growth. **Dig. Dis. Sci.**, London, v. 41, n. 4, p. 677-683, 1996.

VALVERDE, I. *et al.* Changes in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. **Obes. Surg.**, London, v. 15, p. 387-397, 2005.

VAN WIJK, J. P.H. *et al.* Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 28, p. 844-849, 2005.

VERDICH, C. *et al.* A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 86, p. 4382–4389, 2001.

VILSBOLL, T. *et al.* Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 88, n.1, p. 220-224, 2003a.

VILSBOLL, T. *et al.* Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 88, n. 6, p. 2706-1713, 2003b.

WALLACE, T.M.; LEVY, J.C.; MATTHEWS D.R. An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study. **Diabet. Med.**, New York, v.21, n.6, p.568-576, 2004.

WILLETT, W.C.; DIETZ, W.H.; COLDITZ, G.A. Guidelines for healthy weight. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 341, p. 427–434, 1999.

WOERLE, H.J. *et al.* Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 284, p. E716–E725, 2003.

WOERLE, H.J. *et al.* Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin a1c values. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 164, p. 1627–1632, 2004.

WOODS, S.C. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.**, New York, v. 286, n.1, p.G7-13, 2004.

WREN, A.M. *et al.* Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Charlotte, v. 86, p. 5992-5995, 2001.

YAMASHITA, T. *et al.* Role of uncoupling protein-2 up-regulation and triglycerides accumulation in impaired glucose-stimulated insulin secretion in a beta-cell lipotoxicity model overexpressing sterol regulatory element-binding protein -1c. **Endocrinology**, Baltimore, v.145, p.3566-3577, 2004.

ZANDER, M. *et al.* Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel group study. **Lancet.**, London, v. 359, p. 824–830, 2002.

ZHOU, DB. Sulphonylurea effects on insulin secretion in islets desensitized to glucose. **Pancreas**, London, v. 5, n.5, p.528-532, 1990.

ZIEGLER, O. *et al.* Macronutrients, fat mass, fatty acid flux and insulin sensitivity. **Diabetes Metab.**, Paris, v. 27, n. 2 Pt 2, p. 261-270, 2001.

APÊNDICE 1

APÊNDICE 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO SEXO, IDADE, TEMPO DE DM2 E IMC NO PRÉ-OPERATÓRIO

Paciente	Sexo	Idade (anos)	*Anos DM2	IMC inicial (kg/ m ²)
1	F	59	11	30,3
2	F	36	2	29,5
3	M	56	7	30,5
4	F	58	5	33,8
5	F	55	10	30,3
6	M	60	3	33,2
7	M	57	8	34,8
8	F	60	10	29,1
9	F	58	11	29
M±D.P.		55,44 ± 7,49	7,44 ± 3,43	31,17± 2,18

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 2

APÊNDICE 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO À MEDICAÇÃO UTILIZADA PARA CONTROLE DO DM2 NO PRÉ-OPERATÓRIO

Paciente	Insulina	Reposição Insulina	Metformina	Sulfoniluréia	Glimepirina
1	NPH 80 UI	Sim	850mg 2x/dia	Não	2mg/dia
2	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
3	Não	Não	Não	80mg 2x/dia	Não
4	Não	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
5	NPH 90 UI	Sim	850mg 2x/dia	80mg 1x/dia	Não
6	NPH 60 UI	Não	850mg 2x/dia	Não	Não
7	NPH 70 UI	Sim	850mg 2x/dia	Não	Não
8	NPH 80 UI	Sim	850mg 2x/dia	Não	Não
9	NPH 60 UI	Não	Não	80mg 2x/dia	Não

APÊNDICE 3

APÊNDICE 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO PRÉ-OPERATÓRIO PARA CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Paciente	Valsartan	Metildopa	Captopril	Propanolol	Hidroclorotiazida	Furosemina
1	320mg/dia	1000mg/dia	Não	Não	Não	Não
2	Não	Não	Não	Não	Não	Não
3	320mg/dia	Não	Não	Não	25mg/dia	Não
4	320mg/dia	Não	Não	Não	25mg/dia	Não
5	Não	Não	50mg/dia	80mg/dia	Não	Não
6	320mg/dia	Não	Não	80mg/dia	Não	Não
7	Não	Não	50mg/dia	Não	Não	40mg/dia
8	Não	1000mg/dia	50mg/dia	Não	Não	Não
9	160mg/dia	Não	Não	Não	Não	Não

APÊNDICE 4

APÊNDICE 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO PRÉ-OPERATÓRIO PARA CONTROLE DA DISLIPIDEMIA

Paciente	Sinvastatina	Genfibrozila
1	Não	600mg/dia
2	Não	Não
3	20mg/dia	Não
4	40mg/dia	Não
5	20mg/dia	Não
6	20mg/dia	Não
7	40mg/dia	Não
8	Não	Não
9	Não	Não

APÊNDICE 5

APÊNDICE 5 - REFEIÇÃO PADRONIZADA PARA O ALMOÇO

Alimento	Kcal	Gramas	Equivalência
Salada de alface	6,48	36,00	1 Prato de sobremesa
Arroz	78,00	60,00	3 Colheres de sopa
Almôndegas ao molho	164,52	180,00	3 Unidades
Feijão	126,00	36,00	2 Colheres de sopa
Mamão	39,00	100,00	1 Fatia média
Água			1 copo 200 ml
TOTAL	414,01	412,00	

APÊNDICE 6

APÊNDICE 6 - TAMANHO E PESO DO INTESTINO E PESO DO EPÍPLON

M±DP – média ± desvio padrão; (m) – metro; (g) - gramas

Paciente	Intestino (m)	Ressecado (m)	Intestino (g)	Epi[plon (g)
1	7	4	750	400
2	6,2	3,2	680	250
3	7,9	4,9	1100	500
4	8,8	5,8	1500	700
5	8,4	5,4	950	550
6	7,4	4,4	900	350
7	7,1	4,1	800	540
8	6,9	3,9	590	320
9	8,1	5,1	760	270
M±DP	7,53±0,83	4,53±0,83	892,22±273,53	431,11±150,70

APÊNDICE 7

APÊNDICE 7 - TEMPO CIRÚRGICO, PERMANENCIA NA UTI E PERMANÊNCIA HOSPITALAR PÓS-OPERATÓRIA INDIVIDUALMENTE

Paciente	Tempo cirúrgico (h)	Permanência UTI (h)	Permanência hospitalar (d)
1	123	21	4
2	110		3
3	84		4
4	90		3
5	96	23	3
6	105	19	3
7	138	23	3
8	76	25	3
9	120	20	3
M±DP	104,67±20,16	21,83±2,23	3,22±0,44

(h) – hora; (d) – dia; M±D.P. – média e desvio padrão; UTI – unidade de terapia intensiva.

APÊNDICE 8

APÊNDICE 8 - AVALIAÇÃO DO GLP 1 EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Período	GLP1				
		jejum	30 Minutos	60 Minutos	90 minutos	120 minutos
1	Pré	30,43		30,74		23,36
	Pós	46,35	39,30	53,83	48,34	45,63
2	Pré	12,52		16,06	13,20	14,54
	Pós	24,69	27,69	16,95	24,93	16,77
3	Pré	51,82	51,54	46,35	30,00	9,82
	Pós	65,92	54,42	68,29		79,07
4	Pré	7,27		5,00	15,72	14,54
	Pós	8,50	11,72	30,28	11,58	13,12
5	Pré	16,06		30,58		12,90
	Pós	24,44		34,13		27,41
6	Pré	40,31		38,51		36,61
	Pós	49,91		50,72	28,24	50,99
7	Pré	13,28		14,06		5,00
	Pós	32,96	55,62	21,54	29,39	30,43
8	Pré	32,79	29,68	29,68	21,32	10,54
	Pós	38,90	66,70	56,87		42,00
9	Pré	4,02	9,18	11,51	11,58	1,02
	Pós	13,98	18,84	20,68	24,81	24,69

APÊNDICE 9

APÊNDICE 9 - AVALIAÇÃO DO PYY EM JEJUM E APÓS DIETA PADRÃO NOS INSTANTES DE 30, 60, 90 E 120 MINUTOS ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Período	PYY				
		jejum	30 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
1	Pré	14,459025		27,545995		17,5188
	Pós	29,64657	70,7381	75,27115	51,22555	50,9223
2	Pré	5		7,24552	7,353905	7,353905
	Pós	10,519755	9,072375	16,239335	13,12722	10,5855
3	Pré	8,305664	16,239335	11,601915	17,14517	16,6873
	Pós	22,00088	25,735655	19,286085		25,33555
4	Pré	5		7,24552	7,353905	7,353905
	Pós	5	8,36338	18,581535	14,0577	10,388995
5	Pré	5		6,92474		5,98517
	Pós	11,3252		15,850895		12,38524
6	Pré	8,30564		18,09193		17,5188
	Pós	13,82082	16,417355	24,55405		16,239335
7	Pré	11,532345		10,454265		10,066305
	Pós	8,596385	15,20272	24,811825	38,33403	28,12942
8	Pré	11,25668	5	14,540295	17,61326	12,826905
	Pós	11,20758	15,975175	19,69907		9,37683
9	Pré	14,951715	11,88291	14,786115	14,2975	14,378095
	Pós	10,454265	43,3162	27,40214	37,71058	18,286435

APÊNDICE 10

APÊNDICE 10 - AVALIAÇÃO DOS TRIGLICERÍDEOS DE JEJUM E NOS INSTANTES DE 60, 120, 180, 240, 300 E 360 ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Período	Triglicerídeos (mg/dl)						
		Jejum	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos	300 minutos	360 minutos
1	Pré	399	382	400	412	402	398	113
	Pós	186	206	262	213	168	147	131
2	Pré	164		283	232	249	194	270
	Pós	117	105	139	164	129	145	140
3	Pré	120	254	446	362	332	195	219
	Pós	65	104	130	128	101	77	77
4	Pré	188		316	314	296	323	363
	Pós	206	210	260	274	290	265	238
5	Pré	92	96	112	131	190	192	199
	Pós	81	82	162		129		104
6	Pré	151	163	200	221	196	169	157
	Pós	119		152	163	131	159	176
7	Pré	133	164	226	237	228	193	237
	Pós	77	70	90	100	87	85	109
8	Pré	154	191	262	294	295	242	228
	Pós	134	157	155	191	184	277	198
9	Pré	105	121	197	283	309	275	277
	Pós	69	66	84	102	96	82	71

APÊNDICE 11

APÊNDICE 11 - COMPARAÇÃO DA GLICEMIA EM JEJUM ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E NO 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Glicemia de jejum pré-operatório (mg/dl)	Glicemia de jejum pós-operatório 3º mês (mg/dl)	Glicemia de jejum pós-operatório 18º mês (mg/dl)
1	206	98	128
2	114	93	74
3	238	132	119
4	265	135	121
5	98	134	133
6	140	120	106
7	135	132	87
8	211	98	137
9	161	123	126
Média±DP	174,2±58,1	118,3±17,3	114,6±21,5

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 12

APÊNDICE 12 - COMPARAÇÃO ENTRE A GLICEMIA PÓS-PRANDIAL NO PRÉ-OPERATÓRIO E NO 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Glicemia pós-prandial no pré-operatório (mg/dl)	Glicemia pós-prandial no 3º mês pós-operatório (mg/dl)	Glicemia pós-prandial no 18º mês pós-operatório (mg/dl)
1	491	173	184
2	264	188	81
3	338	185	143
4	265	198	108
5	304	117	155
6	225	125	68
7	311	146	129
8	383	160	176
9	241	131	152
Média±DP	302±79	158,1±29,8	132,9±40,3

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 13

APÊNDICE 13 - COMPARAÇÃO ENTRE A GLICOHEMOGLOBINA NO PRÉ-OPERATÓRIO E 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Glicohemoglobina no pré-operatório (%)	Glicohemoglobina no 3º mês pós-operatório (%)	Glicohemoglobina no 18º mês pós-operatório (%)
1	11,49	8,2	7
2	8,16	5,8	6,7
3	9,2	6,8	6,2
4	8,9	7,7	7,4
5	9	7,4	7,2
6	12,2	6,4	6,6
7	10,44	6,6	5,6
8	11,3	6,16	7,8
9	10,65	5,8	6,9
Média±DP	10,2±1,43	6,77±0,84	6,82±0,65

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 14

APÊNDICE 14 - COMPARAÇÃO ENTRE A INSULINA DE JEJUM NO PRÉ-OPERATÓRIO E NO 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Pré-operatório	3º mês	18º mes
1	32,5	16,8	8,5
2	29,8	5,3	18,2
3	10,9	17,2	9,8
4	17,5	13,2	10,1
5	16,7	6,3	5,5
6	19,3	25,7	7,6
7	56,2	9	3,1
8	120	31	5,2
9	15,5	3,8	4,4
M±DP	35,4±34,6	14,3±9,4	8±4,5

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 15

APÊNDICE 15 - COMPARAÇÃO ENTRE A INSULINA PÓS-PRANDIAL NO PRÉ-OPERATÓRIO E NO 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Pré-operatório	3º mês	18º mês
1	56	41,1	30
2	67	18,4	8,3
3	51,6	66,2	22,6
4	113	62,4	9,3
5	22,6	28,7	15,8
6	65,5	79,6	17,9
7	64,9	52	9,9
8	191	58,8	8,9
9	45,1	11,9	10,9
M±DP	75,2±49,6	46,6±23,1	14,8±7,5

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 16

APÊNDICE 16 - COMPARAÇÃO ENTRE O HOMA IR NO PRÉ-OPERATÓRIO E NO 3º MÊS E 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Pré-operatório	3º mês	18º mês
1	16,40931	4,035294	2,666667
2	8,326471	1,208088	3,30098
3	6,358333	5,564706	2,858333
4	11,36642	4,367647	2,995343
5	4,011275	2,069118	1,792892
6	6,622549	7,558824	1,97451
7	18,59559	2,911765	0,661029
8	62,05882	7,446078	1,746078
9	6,116422	1,145588	1,358824
M±DP	15,54±18,13	4,03±2,45	2,15±0,86

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 17

APÊNDICE 17 - REDUÇÃO DO IMC ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	IMC inicial	IMC 3º mês pós-operatório	IMC 18º mês pós-operatório
1	30,3	27,89	27,02
2	29,5	28,2	27,27
3	30,5	28,09	28,3
4	33,8	31,41	31,56
5	30,3	28,08	28,59
6	33,2	30,55	30,93
7	34,8	29,53	26,28
8	29,1	26,29	24,94
9	29	26,56	24,03
M±DP	31,17 ± 2,18	28,51 ± 1,70	27,66 ± 2,51

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 18

APÊNDICE 18 - REDUÇÃO (%) DO IMC ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO E O PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	IMC inicial	IMC 3º mês pós-operatório	IMC 18º mês pós-operatório
1	30,3	7,93	10,8
2	29,5	4,39	7,55
3	30,5	7,9	7,21
4	33,8	7,07	6,62
5	30,3	7,32	5,64
6	33,2	7,98	6,81
7	34,8	15,13	24,46
8	29,1	9,63	14,27
9	29	8,4	16,2
M±DP	31,17±2,18	8,4±2,9	11,1±6,2

M±D.P. – média e desvio padrão

APÊNDICE 19

APÊNDICE 19 - MARCADORES NUTRICIONAIS E AVALIAÇÃO DE GORDURA FECAL NO 18º MÊS DO PÓS-OPERATÓRIO

Paciente	Albumina (g/dL)	Ácido fólico (ng/mL)	B12 (pg/mL)	Ferro (µg/dL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	Sudan
1	4,3	8,8	>1000	46	10,4	31	Negativo
2	4,7	7,2	220	43	11,1	36,2	Negativo
3	5,2	10,1	315	116	14,3	41,2	Negativo
4	4,9	6,3	264	129	13,5	40,4	Negativo
5	4,9	9,1	349	54	13,9	39,8	Negativo
6	5	10,6	286	78	14,2	43	Negativo
7	4,5	12,6	235	46	14,4	42,7	Negativo
8	5,2	5,9	482	68	13,7	40,3	Negativo
9	5,1	7,3	271	102	13,7	40,3	Negativo

ANEXOS

ANEXO 1 - Autorização da Comissão de Ética da Sociedade Beneficente São Camilo – Hospital Vicentino.

Ponta Grossa, 17 de agosto de 2005

Ref.: Protocolo de pesquisa – Quantificação do impacto de Entero-omentectomia Adaptativa como estratégia cirúrgica auxiliar no tratamento da Diabetes tipo 2.

Ilmo. Sr.
Dr Fábio Quirillo Milléo

A Comissão de Ética da Sociedade Beneficente São – Hospital Vicentino **analisou e aprovou** o projeto de pesquisa supra citado, assim como os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nesta oportunidade aproveitamos para orientar os pesquisadores sobre:

- O paciente tem o direito e a liberdade de recusar-se a participar e retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem sofrer penalização e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por ele assinado.
- O Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por esta comissão que aprovou, aguardando o seu parecer, exceto quando prever risco ou dano não previsto ao paciente participante ou quando constatar a superioridade por outros tratamentos.
- Esta Comissão deve ser informada de todos os efeitos adversos ou fatores adverso ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. O pesquisador deve assegurar medidas imediatas frente a eventos adversos que por ventura possa ocorrer, e notificar imediatamente esta Comissão.
- Possíveis modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas a esta Comissão de forma clara e objetiva, em relação a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Relatórios parciais e finais devem ser apresentados a esta Comissão, sendo os parciais trimestralmente.


Dr. Gilson Gdla
Presidente da Comissão de Ética
Hospital Vicentino-Ponta Grossa-Pr

Com cópia
Ilmo. Sr.
Dr Sérgio Santoro

ANEXO 2 - Parecer da COEP da UEPG.

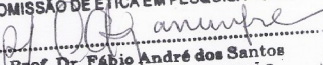
PARECER Nº 51/2005
Protocolo: 04169/05

Em reunião ordinária realizada nesta data, a Comissão de Ética em Pesquisa, APROVOU o protocolo de pesquisa intitulado "Estudo do impacto da enteromentectomia adaptativa como estratégia cirúrgica auxiliar no tratamento da Diabetes tipo 2" de responsabilidade do pesquisador Fábio Quirillo Milléo.

Ponta Grossa, 26 de outubro de 2005.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

.....UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP


Prof. Dr. Fábio André dos Santos
COORDENADOR DA COMISSÃO

ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

Consentimento Informado Especial: “Estudo do impacto da Entero-Omentectomia Adaptativa como estratégia cirúrgica auxiliar no tratamento da Diabetes tipo 2”

Pesquisador responsável: Fábio Quirillo Milléo (em Ponta Grossa)
Sérgio Santoro (em São Paulo)

Paciente:.....ID.:.....RG.:.....
Endereço:.....Cidade:.....
CEP:.....Número de registro hospitalar:

Declaro que estou sob tratamento médico para a diabetes tipo 2 e também para os elevados níveis de triglicérides e/ou colesterol no sangue, e que sei que são importantes fatores de risco para minha saúde.

Fui informado(a) sobre o recente desenvolvimento de nova técnica (Adaptação Digestiva) que consiste na retirada de parte do estômago, parte do intestino delgado e da gordura do omento maior e se destina à obesidade e suas complicações com melhora acentuada do diabetes e da dislipidemia.

Fui igualmente informado(a) que, a referida técnica, foi recentemente reduzida, não intervindo no estômago pode ser aplicada para diabéticos que não apresentam obesidade mórbida ou que não desejam restrições alimentares.

Não obtendo resultado duradouro com o tratamento medicamentoso e dietético, decidi submeter-me à referida técnica, suprimida da ressecção gástrica, com o intuito de melhorar meu perfil metabólico. Houve o esclarecimento de que se trata de técnica nova e com a qual não há experiência de longo prazo.

Estou ciente de que a cirurgia que ora me proponho a fazer **não** é o procedimento habitual nem consagrado, mas que todos os procedimentos (retirada da gordura do omento ou omentectomia e retirada de parte do intestino delgado ou enterectomia) são procedimentos bem conhecidos isoladamente. Esta técnica em que estes procedimentos são realizados conjuntamente, visa melhorar o perfil metabólico dos pacientes (diabetes, dislipidemias e suas conseqüências).

Fui informado(a) que a conformação geral do tubo digestivo sofrerá apenas uma redução proporcionada de dimensões e que minha cirurgia consistirá da retirada de uma parte do intestino delgado (enterectomia parcial), deixando dimensões residuais ainda dentro dos limites da normalidade (3 metros), e da retirada da gordura do omento maior.

Em busca de melhores resultados que os oferecidos por tratamentos consagrados, busco um procedimento sabidamente novo e assim compreendo que assumo riscos adicionais advindos da ausência de experiência consolidada. Nestes casos, o Hospital tem por responsabilidade apenas a boa execução dos procedimentos hospitalares, respeitando as orientações médicas, e não pela escolha da técnica ou método.

Fui igualmente esclarecido(a) que esta, como todas as cirurgias, tem riscos. Neste caso, os riscos incluem infecção, trombozes, embolias, deiscências e fistulas. Fui informado que o tipo de anestesia poderá ser geral ou peri-dural, conforme a indicação do Serviço de Anestesia, quando na avaliação pré-anestésica, isto dependerá da condição clínica de cada paciente.

Fui esclarecido(a) do que significam os termos deste consentimento e tive todas minhas demais perguntas respondidas atenciosamente. Os riscos do procedimento são os inerentes à anestesia, em relação à cirurgia são as fistulas, infecção, tromboembolismo e outros relacionados a doenças de base.

Os exames aos quais serei submetido, além dos exames da rotina pré-operatória, serão realizados no pré-operatório e com 3 e 6 meses, são os seguintes: níveis plasmáticos de jejum de Hemoglobina glicada, Colesterol total e frações LDL e HDL, níveis plasmáticos de jejum e pós-prandiais (30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos) de Triglicerídeos, níveis plasmáticos de jejum e pós-prandiais (30, 60, 90, 120, e 180 minutos) de Glicose e Insulina, e os níveis plasmáticos de jejum e pós-prandiais (30, 600, 90 e 120 minutos) de GLP 1 e PYY. Serão também relatados os sintomas pós-operatórios e complicações cirúrgicas, investigando mudança na frequência dos movimentos intestinais.

Fui esclarecido (a) do que significam os termos deste consentimento e tive todas minhas demais perguntas respondidas atenciosamente e que poderei deixar este grupo de estudo a qualquer momento sem prejuízo do meu acompanhamento pela equipe. Será mantido o sigilo e caráter confidencial das informações, zelando pela minha privacidade sem expor minha identificação nas conclusões ou publicações. Serei sempre informado(a) durante o estudo dos resultados obtidos, ainda que este possa afetar o meu interesse em continuar participando da pesquisa.

Para qualquer necessidade terei como suporte o Hospital Vicentino (42) 3226 2955 e o telefone para contato com o chefe da pesquisa, Fábio Q. Milléo (42) 9973 6300. O telefone da secretaria da Comissão de Ética em Pesquisa para recurso ou reclamação do paciente: (42) 3220 3262

Ponta Grossa, ____ de _____ de 2006.

O(A) paciente: _____

O Cirurgião: _____